

ZUR
PHARMAKOLOGIE
VERSCHIEDENER
1-PHENYL - 1-AMINO - ALKANE

RAINER BURGER

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0071

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und
Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

Komm. Vorstand: Professor Dr. J. Kalich

ZUR PHARMAKOLOGIE
VERSCHIEDENER 1-PHENYL-1-AMINO-ALKANE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Rainer Burger
aus
Heidelberg

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. E. Dahme
Referent:	Prof. Dr. A. Petter
Korreferent:	Prof. Dr. R. Fritsch



Tag der Promotion: 23. Februar 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	3
A. Chemische Struktur der untersuchten Substanzen	3
B. Methodik	5
1. Beeinflussung der Barbituratschlafzeit	5
2. Beeinflussung der Spontanmotilität	5
3. Wirkung auf den Blutdruck	6
4. Untersuchungen am isolierten Vas deferens der Ratte	7
5. Untersuchungen am isolierten Jejunum der Ratte	7
6. Untersuchungen zur Aufhebung der Reserpinwirkung	8
7. Bestimmung der Toxizität	9
C. Ergebnisse	11
1. Beeinflussung der Barbituratschlafzeit	11
2. Beeinflussung der Spontanmotilität	18
3. Wirkung auf den Blutdruck	25
4. Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte	28
5. Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte	43
6. Aufhebung der Reserpinwirkung	57
7. Toxizität der untersuchten Substanzen	57
DISKUSSION	63
ZUSAMMENFASSUNG	77
LITERATURVERZEICHNIS	81

EINLEITUNG

Die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen stützte sich auf eine Reihe von Pharmaka und Therapieprinzipien, die sich, trotz ihrer Unwirksamkeit, bis in die dreißiger Jahre unseres Jahrhunderts erhalten haben (Malariatherapie, Insulinschock, "Cardiazol"-Schock, Schlafkuren).

Den Beginn der gegenwärtigen psychiatrischen Pharmakotherapie verlegt man allgemein in das Jahr 1936, als Amphetamin zur Behandlung der endogenen Depression eingeführt wurde. Während Amphetamin und andere Weckamine gegen diese Krankheit heute nur noch selten eingesetzt werden, sind inzwischen zwei Stoffklassen als wirksame Antidepressiva bekannt geworden.

Zum einen ist dies die Gruppe der Monoaminoxidasehemmer. Auf sie stieß man, als bei der Behandlung der Tuberkulose die euphorisierende Wirkung des Tuberkulostatikums Isoniazid bekannt wurde (DELAY, LAINE und BUISSON). Diese Gruppe bezeichnet man heute auch als Thymoretika.

Bei der anderen Stoffklasse, die im Jahre 1958 mit Imipramin zur Therapie depressiver Zustände herangezogen wurde, handelt es sich um die Thymoleptika, die auch "trizyklische Antidepressiva" genannt werden.

Zu der oben erwähnten Amphetamin-Ephedrin Gruppe gehören die 1-Phenyl-2-amino-alkane. Über ihre pharmakologischen Wirkungen sind wir verhältnismäßig gut unterrichtet. Sie werden heute nicht mehr zu den eigentlichen Antidepressiva gezählt.

Bei den 1-Phenyl-1-amino-alkanen handelt es sich dagegen um Substanzen, die bislang relativ selten dargestellt und pharmakologisch geprüft wurden (SCHÜTZ).

Bakteriologische und mykologische Untersuchungen mit verschiedenen dieser 1-Phenyl-1-amino-alkane ergaben spezielle antibakterielle Eigenschaften gegen Mykobakterien (SCHÖNENBERGER).

Die chemische Ähnlichkeit mit Weckaminen, z. B. Amphetamin und die mit dem Monoaminoxidasehemmer Isoniazid übereinstimmende tuberkulostatische Wirkung ließen vermuten, daß die vorliegenden 1-Phenyl-1-amino-alkane noch andere Gemeinsamkeiten im pharmakologischen Wirkungsspektrum mit psychotherapeutischen Substanzen hätten.

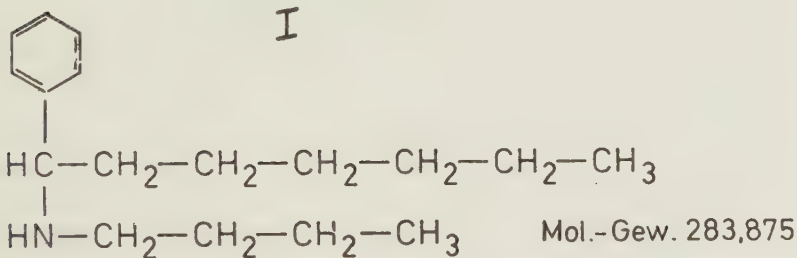
In der vorliegenden Arbeit wurden diese Substanzen auf nähere psychotrope Eigenschaften geprüft und versucht, Einblick in ihren pharmakologischen Wirkungsmechanismus zu bekommen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

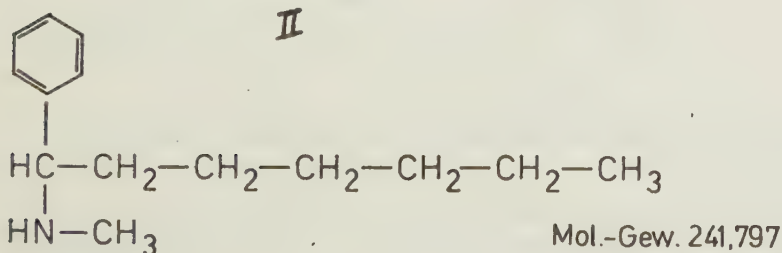
A. Chemische Struktur der untersuchten Substanzen

Folgende vier Substanzen (I-IV) wurden als Razemate auf ihre pharmakologischen Wirkungen untersucht:

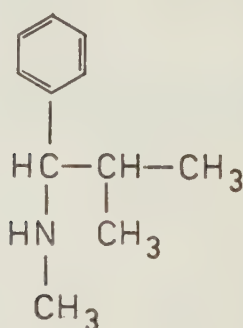
1-Phenyl-1-butylamino-heptan (I)



1-Phenyl-1-methylamino-heptan (II)



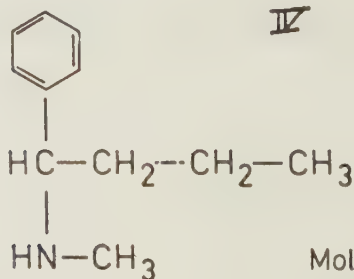
1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan (III)



III

Mol.-Gew. 199,719

1-Phenyl-1-methylamino-butan (IV)



IV

Mol.-Gew. 199,719

Die einzelnen Verbindungen werden im Text mit I-IV bezeichnet.

Die Substanzen sind wasserlöslich. Die Substanz I läßt sich in höherer Konzentration (> 0,1 %) besser in isotoner Glucoselösung lösen.

B. Methodik

1. Beeinflussung der Barbituratschlafzeit.

Die zu prüfenden Substanzen wurden in verschiedenen Dosierungen Gruppen von je 5 männlichen Mäuser* eigener Zucht, im Gewicht von 20 bis 25 g i. p. verabreicht. Nach 10 Minuten wurde Hexobarbital Natrium (Evipan-Natrium [®], 100 mg/kg i. p.) gegeben.

Kontrolltieren wurde statt der zu untersuchenden Substanz physiologische Kochsalzlösung bzw. isotonische Glucoselösung (bei Substanz I) verabreicht.

Es wurde die Schlafzeit, vom Beginn des Verlustes der Stellreflexe bis zum Wiederaufwachen bestimmt. Die Tiere wurden als wach angesehen, wenn sie sich innerhalb einer Minute spontan dreimal aus der Rückenlage aufrichteten (WINNE).

Die Schlafzeiten von Mäusen unter Barbiturateinfluß werden durch äußere Einflüsse stark beeinträchtigt (REINBERG und HALBERG; RAVENTOS; KOMLOS und FOLDES); auf die Einhaltung der circadianen Periodik und der Umgebungstemperatur wurde deshalb geachtet.

Die Beeinflussung der Schlafzeit wurde mittels t-Test nach Student auf ihre Signifikanz geprüft.

2. Beeinflussung der Spontanmotilität.

Die Wirkung auf die Spontanmotilität wurde mit Hilfe des "Electronic Activity Monitor" (Stoelting Company, Chicago) gemessen. Dieses Gerät besitzt zwei Sensoren, über deren Oberflächen ein elektromagnetisches Feld aufgebaut wird. Jede Bewegung eines Versuchstieres in diesem Feld löst ein Signal aus, das verstärkt und registriert wird. Die Anzahl dieser Signale ist Maß für die Spontanmotilität. Das Gerät

*Albinomäuse institutseigener konventioneller Haltung

hat drei wählbare Sensitivitätsbereiche; es wurde im empfindlichsten Messbereich registriert.

Vor Ausführung der Versuche wurden zwei Gruppen von je 3 männlichen Mäusen* (Gewicht 20 bis 30 g) zur Adaptation in Käfige gebracht, ihre Motilität eine Stunde lang registriert und der Quotient aus der Anzahl der registrierten Feldunterbrechungen beider Versuchsgruppen ("Ausgangsquotient") bestimmt.

Der einen Gruppe von je 3 Mäusen wurde die zu untersuchende Substanz i. p. verabreicht. Die andere Gruppe erhielt als Kontrolle lediglich das gleiche Volumen Lösungsmittel. Danach wurde die Spontanmotilität beider Gruppen erneut registriert. Der Quotient aus Motilität unter Substanzwirkung zu Motilität der Kontrollgruppe (während einer Stunde) wurde gebildet, weil die Spontanmotilität durch Temperatur, Licht, circadiane Periodik u. a. stark beeinflusst wird (KOMLOS und FOLDES; REINBERG und HALBERG).

3. Wirkung auf den Blutdruck.

Der Blutdruck wurde an der normotonen Ratte über die Arteria carotis communis mit einem Statham-Element gemessen. Dazu wurden die Ratten (Sprague-Dawley, 200-300 g) mit Thio-butabarbital-Na (Inactin® , i. p. 100 mg/kg) in Nar-kose gesetzt. Anschließend wurde eine Arteria carotis communis freipräpariert und über einen Polyäthylenkatheter mit dem Statham-Element verbunden. Zur i. v. Applikation der zu untersuchenden Substanzen wurde ein Katheter in die Vena jugularis externa eingebunden. Das zu injizierende Volumen überstieg nie 0,5 ml. Die Atemwege wurden durch einen Tracheotubus freigehalten.

*Albinomäuse institutseigener konventioneller Haltung

** Für jede Dosierung wurden 8 - 12 Gruppen von je 3 Mäusen verwendet.

4. Untersuchungen am isolierten Vas deferens der Ratte. Männliche Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht von 200-300 g wurden durch Nackenschlag getötet und die beiden Vasa deferentia herauspräpariert. Anschließend wurde ein 3 bis 4 cm langes Organstück an beiden Enden abgebunden, in ein mit Tyrodelösung gefülltes Badgefäß von 34° C eingehängt und mit 1,5 g vorbelastet. Die Tyrodelösung wurde mit Carbogen (95 % O₂ und 5 % CO₂) durchströmt. Sie hatte folgende Zusammensetzung: 8,0 g NaCl; 0,2 g KCl; 0,2 g CaCl₂; 0,1 g MgCl₂; 1,0 g NaH₂PO₄ und 1,0 g Glucose pro 1000,0 ml Aqua dest. Vor Beginn des Versuches wurde das Organ etwa 15 Minuten unter mehrmaligem Auswaschen an die Badflüssigkeit adaptiert. Die Kontraktionen der Samenleiter wurden durch Zugabe von Noradrenalin (Arterenol[®]) in das Organbad ausgelöst. Die Konzentration des Noradrenalins im Bad wurde in geometrischer Reihe von $7,68 \times 10^{-8}$ Mol/l bis zu $7868,04 \times 10^{-8}$ Mol/l erhöht (kumulative Dosis-Wirkungskurve nach VAN ROSSUM und VAN DEN BRINK).

Die Kontraktionen des Muskels wurden über einen Dehnungsmeßstreifen mit einem Kompensationsschreiber registriert. Zur Aufstellung der Dosis-Wirkungskurve wurden die Kontraktionshöhen gemessen und in relative Werte der maximalen Kontraktionshöhe umgerechnet. Nach Registrierung der normalen Dosis-Wirkungsbeziehung wurde die Tyrodelösung im Bad gewechselt und die vollständige Entspannung des Vas deferens abgewartet. Hierauf wurde die zu untersuchende Substanz dem Organbad zugesetzt und anschließend erneut Noradrenalin in der oben angeführten Weise zugegeben.

5. Untersuchungen am isolierten Jejunum der Ratte. Weibliche Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht von 200-300 g wurden durch Nackenschlag getötet und das Jejunum herauspräpariert. Nach vorsichtiger Entfernung des Mesenteriums

wurden kotleere Darmabschnitte mit warmer Tyrodelösung durchgespült. Anschließend wurde ein 3 bis 5 cm langes Stück an beiden Enden abgebunden, in ein mit Tyrodelösung gefülltes Organbad von 34°C eingehängt und mit 1,5 g vorbelastet.

Die Zusammensetzung der Tyrodelösung und die Registrierung für die Kontraktionen des Organs waren die gleichen wie bei den Untersuchungen am isolierten Vas deferens der Ratte.

Als Spasmogen wurde der Badlösung Acetylcholin zugesetzt. Seine Konzentration in der Badflüssigkeit wurde in geometrischer Reihe von 1×10^{-8} Mol/l bis zu 131072×10^{-8} Mol/l additiv gesteigert (kumulative Dosis-Wirkungskurve nach VAN ROSSUM und VAN DEN BRINK). Zur Aufstellung der Dosis-Wirkungskurven wurden die Kontraktionsstärken wie beim isolierten Vas deferens der Ratte gemessen und in relative Werte der maximalen Kontraktionshöhen umgerechnet. Nach Registrierung der ungehemmten Dosis-Wirkungsbeziehung wurde die Tyrodelösung im Bad ausgetauscht und die vollständige Entspannung des Darmstückes abgewartet. Darauf wurde der Hemmstoff dem Organbad zugesetzt und anschließend Acetylcholin in der oben angeführten Weise erneut hinzugegeben.

6. Untersuchungen zur Aufhebung der Reserpinwirkung.

Die Durchführung des "Reserpinumkehrtestes" (BRODIE und SHORE) erfolgte nach der bei ZETLER und MOOG, sowie ZETLER, MAHLER und DANIEL angegebenen Methode.

Verwandt wurden Gruppen von je 10 männlichen Mäusen* eigener Zucht im Gewicht von 22-28 g. Eine halbe Stunde nach Applikation der Substanzen I bis IV wurde Reserpin (6 mg/kg, gelöst in Ascorbinsäure nach TRIPOD und MEIER) i. p. gegeben. Drei Stunden nach Reserpin wurden die Tiere alle fünf

*Albinomäuse institutseigener konventioneller Haltung

Minuten an die Mitte eines vertikal aufgestellten Stabes angesetzt und jeweils 40 Sekunden lang beobachtet (Länge des Stabes: 70 cm, Durchmesser 1,5 cm, umwickelt mit 0,2 cm starker Schnur).

Ein Tier galt dann als "Reserpin-positiv", wenn es während dieser 40 Sekunden keine Laufbewegungen ausführte; geringgradige Haltungsänderungen wurden dabei nicht im Sinne einer Laufbewegung gewertet.

Unbehandelte Mäuse laufen an diesem Stab nach oben oder nach unten. Tiere, die unter der Wirkung von Reserpin stehen, zeigen keine Laufbewegungen und bleiben im Zustand der Katatonie sitzen.

7. Bestimmung der Toxizität.

Zur Bestimmung der Letalen Dosis 50 (LD 50) wurden weibliche Mäuse eigener Zucht benutzt. Dazu wurden Gruppen von je 7 Tieren eine Stunde lang zur Adaptation in Käfige gebracht. Danach wurden die Substanzen den einzelnen Gruppen in arithmetisch ansteigenden Dosen (Faktor 1,05) i. p. appliziert. Das Injektionsvolumen betrug stets 0,1 ml pro 10 g Tier. Als Lösungsmittel für die Substanzen I mit III wurde physiologische Kochsalzlösung, für die Substanz IV isotone Glucoselösung verwendet. Die Lösungsmittel waren frei von Pyrogenen.

Die Ergebnisse wurden mittels Probitanalyse ausgewertet. Zunächst wurde die prozentuale Sterbehäufigkeit aus der nach Behrens abgeleiteten Sterblichkeit bestimmt. Danach wurden die prozentualen Häufigkeiten in Probits (probability units) transformiert und die empirischen Probits (Y_e) als Funktionen der Dosis grafisch dargestellt. Mit Hilfe der provisorischen Probitgeraden wurden die provisorischen Probits (Y_p) auf der Ordinate abgelesen.

*Albinomäuse institutseigener konventioneller Haltung

Aus der Gleichung:

$$Y_b = Y_{b \min} + P_e \cdot I \quad (\text{bei } Y_p \leq 6,9)$$

oder

$$Y_b = Y_{b \max} - (1 - P_e) \cdot I \quad (\text{bei } Y_p > 6,9)$$

wurden die Rechenprobits (Y_b) bestimmt.

Schließlich wurde die Probitgerade $Y = a + b \cdot D$ nach den folgenden Formeln ermittelt und anschließend grafisch dargestellt.

$$b = \frac{\sum .n.w.Y_b.D - (\sum .n.w.Y_b) \cdot (\sum .n.w.D) / \sum .n.w}{\sum .n.w.D^2 - (\sum .n.w.D)^2 / \sum .n.w}$$

$$a = \frac{\sum .n.w.Y_b}{\sum .n.w} - \frac{b \cdot \sum .n.w.D}{\sum .n.w}$$

Die LD 50 wurde rechnerisch aus der Formel $LD 50 = \frac{5-a}{b}$ bestimmt.

Ergänzende Erläuterung der Indices:

$Y_{b \min}$, $Y_{b \max}$ und I sind tabelliert

P_e : relative Häufigkeit (h/n), welche Y_e zugeordnet ist

n : Anzahl der Tiere pro Dosis

w : Gewichtungskoeffizient der Dosen bzw. Rechenprobits (tabelliert)

D : Dosierung der Substanzen in mg/kg

Weitere siehe Seite 9

C. Ergebnisse

1. Beeinflussung der Barbituratschlafzeit.

Die Substanzen I bis IV haben eine den Weckaminen ähnliche chemische Struktur. Aus diesem Grund wurde die Wirkung der Substanzen I bis IV auf die Verlängerung bzw. Verkürzung des Barbituratschlafes (Hexobarbital Natrium) untersucht.

Die Verbindungen I und II haben in den untersuchten Dosierungen (Abb. 1, 2 und Tab. 1 u. 2) die Schlafzeiten stets verlängert. Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können wurden die Substanzen annähernd äquimolar dosiert.

Wie aus der Abb. 1 ersichtlich, verursachte die Substanz I die größte Schlafverlängerung. Substanz I bewirkte bei der Dosierung von 30,0 mg/kg eine Schlafverlängerung von 47,3 (Kontrolle) auf 85,1 Minuten ($p < 0,0005$).

30,0 mg von Substanz I entsprechen etwa 25,0 mg der Substanz II. Diese 25,0 mg/kg verlängerten die Schlafzeit von 47,3 auf 62,3 Minuten ($p < 0,0025$).

Hexobarbital Natrium rief bei den Kontrolltieren ein starkes Exzitationsstadium hervor. Dieses unterblieb regelmäßig nach Vorgabe der Substanzen I und II.

Die Substanz IV verlängerte die Schlafzeit nur bei der Dosierung von 56,0 mg/kg, in niedrigeren Dosierungen wurde die Schlafzeit verkürzt (Abb. 4 und Tab. 4). Die Substanz III bewirkte in allen Dosierungen stets eine Verkürzung der Schlafzeiten (Abb. 3 und Tab. 3). Bei der Prüfung der Ergebnisse auf Normalverteilung wurde eine linksasymmetrische Häufigkeitsverteilung der gemessenen Schlafzeiten festgestellt. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Befunden von WINNE sowie RÜMKE und BOUT. Nach logarithmischer Transformation der Werte gingen die Schlafzeiten in eine Normalverteilung über (GADDUM; AITCHINSON und BROWN).

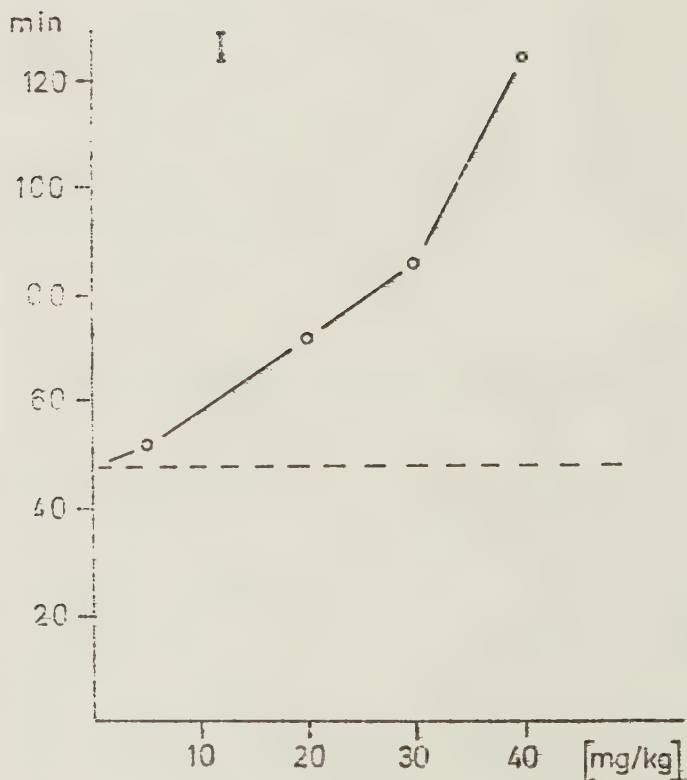


Abb. 1: Beeinflussung der Barbituratschlafzeit durch 1-Phenyl-1-butylamino-heptan (Substanz I).

Abszisse: Dosierung von Substanz I in mg/kg

Ordinate: Schlafzeit in Minuten

-----: Schlafzeit der Kontrolltiere
($47,3 \pm 1,0$ min)

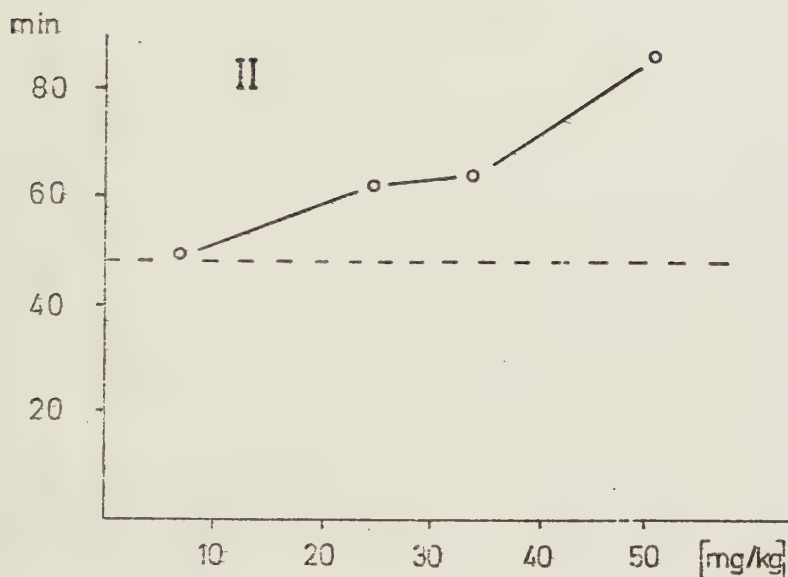


Abb. 2: Beeinflussung der Barbituratschlafzeit durch 1-Phenyl-1-methylamino-heptan (Substanz II).

Abszisse: Dosierung von Substanz II in mg/kg

Ordinate: Schlafzeit in Minuten

-----: Schlafzeit der Kontrolltiere
(47,3 ± 1,0 min)

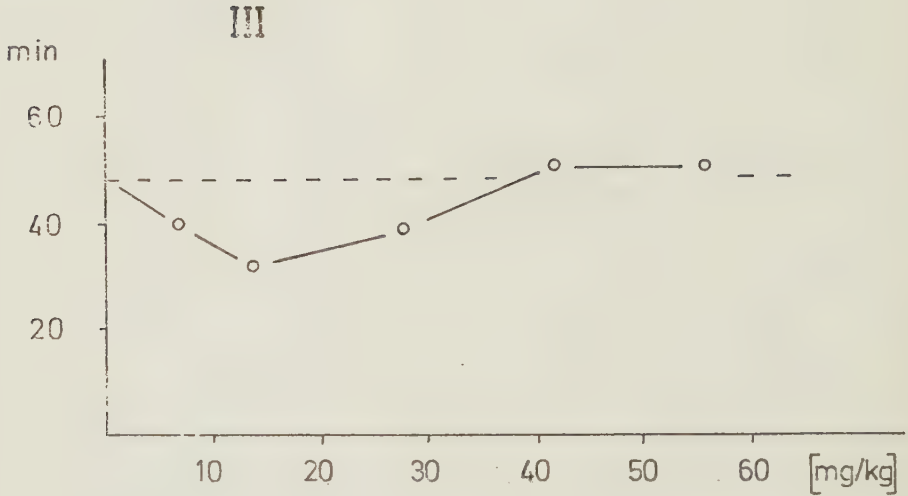


Abb. 3: Beeinflussung der Barbituratschlafzeit durch
1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan (Substanz III).

Abszisse: Dosierung von Substanz III in mg/kg

Ordinate: Schlafzeit in Minuten

-----: Schlafzeit der Kontrolltiere
($47,3 \pm 1,0$ min)

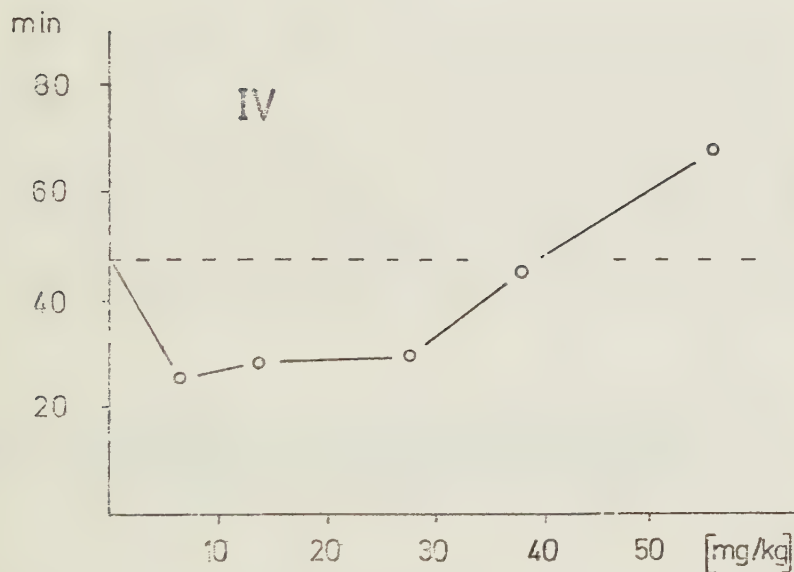


Abb. 4: Beeinflussung der Barbituratschlafzeit durch 1-Phenyl-1-methylamino-butan (Substanz IV).

Abszisse: Dosierung von Substanz IV in mg/kg

Ordinate: Schlafzeit in Minuten

-----: Schlafzeit der Kontrolltiere
(47,3 ± 1,0 min)

Tab. 1: Mittelwerte ($\bar{x}$) der Schlafzeiten mit den Standardabweichungen unter dem Einfluß der Substanz I. Die Schlafzeit der Kontrolltiere beträgt $47,3 \pm 1,0$ Minuten.

Dosierung in mg/kg	5,0	20,0	30,0	40,0
Schlafzeit (min)	$51,4 \pm 1,0$	$72,2 \pm 1,0$	$85,1 \pm 1,0$	$123,6 \pm 1,1$
p	$> 0,05$	$< 0,0005$	$< 0,0005$	$< 0,0005$

Tab. 2: Mittelwerte ($\bar{x}$) der Schlafzeiten mit den Standardabweichungen unter dem Einfluß der Substanz II. Die Schlafzeit der Kontrolltiere beträgt $47,3 \pm 1,0$ Minuten.

Dosierung in mg/kg	17,0	25,0	34,0	51,0
Schlafzeit (min)	$47,7 \pm 1,0$	$62,3 \pm 1,0$	$63,6 \pm 1,0$	$85,9 \pm 1,0$
p	$> 0,05$	$< 0,0025$	$< 0,0005$	$< 0,0005$

Tab. 3: Mittelwerte ($\bar{x}$) der Schlafzeiten mit den Standardabweichungen unter dem Einfluß der Substanz III. Die Schlafzeit der Kontrolltiere beträgt $47,3 \pm 1,0$ Minuten.

Dosierung in mg/kg	7,0	14,0	28,0	42,0	56,0
Schlafzeit (min)	$39,8 \pm 1,0$	$31,4 \pm 1,1$	$38,6 \pm 1,0$	$50,1 \pm 1,0$	$49,8 \pm 1,0$
p	$< 0,05$	$< 0,0005$	$< 0,0025$	$> 0,05$	$> 0,05$

Tab. 4: Mittelwerte ($\bar{x}$) der Schlafzeiten mit den Standardabweichungen unter dem Einfluß der Substanz IV. Die Schlafzeit der Kontrolltiere beträgt $47,3 \pm 1,0$ Minuten.

Dosierung in mg/kg	7,0	14,0	28,0	38,0	56,0
Schlafzeit (min)	$25,6 \pm 1,2$	$28,7 \pm 1,2$	$29,1 \pm 1,0$	$45,2 \pm 1,0$	$67,9 \pm 1,0$
p	$< 0,0005$	$< 0,0005$	$< 0,0005$	$> 0,05$	$< 0,0005$

2. Beeinflussung der Spontanmotilität.

Zahlreiche Substanzen mit Wirkung auf das ZNS stimulieren in höherer Dosierung auch die Spontanmotilität. Beim Menschen macht sich dies in Unruhe, Schlaf- und Appetitlosigkeit sowie Nervosität bemerkbar. Bei Tieren werden die für jede Spezies eigentümlichen "Beschäftigungsmerkmale" verstärkt; Mäuse zeigen z. B. ausgeprägte Putz-, Knabber- oder Ortsbewegungen.

Die Wirkung der Substanzen I bis IV auf die Spontanmotilität (während einer Stunde) wurde in Dosierungen zwischen 7,0 bis 60,5 mg/kg untersucht. Die Substanz I verminderte in Dosierungen bis zu 50,0 mg/kg die Spontanmotilität. Eine maximale Dämpfung der Motilität wurde mit 39,8 mg/kg erreicht. Ab 50,0 mg/kg war eine leichte Verstärkung der Motorik zu beobachten; sie war jedoch nicht signifikant (Abb. 5 und Tab. 5).

Eine maximale Verminderung der Spontanmotilität war bei der Substanz II mit der Dosierung von 33,9 mg/kg gefunden worden. Ab 47,0 mg/kg wurde eine Steigerung der Spontanmotilität beobachtet. Mit 60,5 mg/kg war eine Erhöhung um etwa das 5,8-fache des Kontrollwertes registriert worden (Abb. 6 und Tab. 6).

Die Substanzen III und IV hatten eine einheitliche Wirkung. Sie erhöhten ab 14,0 mg/kg signifikant die Spontanmotilität (Abb. 7, 8 und Tab. 7 u. 8). Die stärkste Erhöhung der Motilität bewirkte Substanz IV; bei 50,0 mg/kg war die Motilität gegenüber der Kontrolle um etwa das 6-fache gesteigert.

Die starke Erhöhung der Motilität durch Substanz IV (50,0 mg/kg) und II (60,5 mg/kg) war nicht frei von tonisch-klonischen Krämpfen.

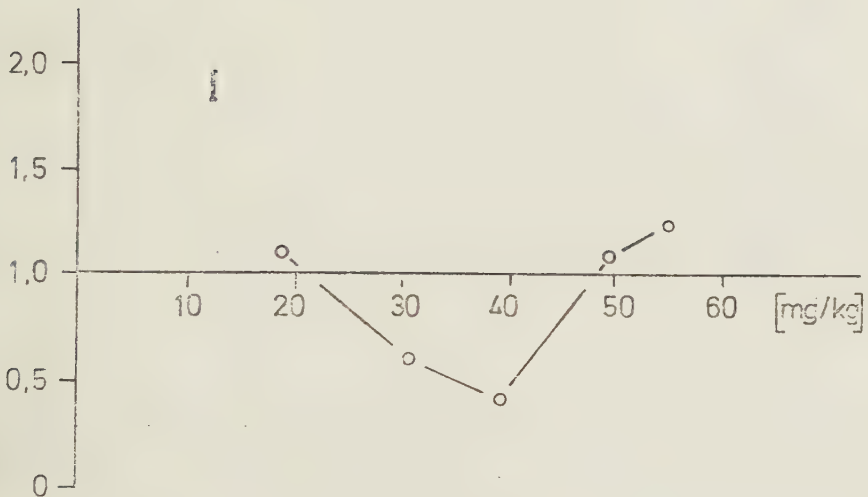


Abb. 5: Wirkung der Substanz I auf die Spontanmotilität.

Abszisse: Dosierung in mg/kg

Ordinate: Quotient aus Motilität unter Substanz-
einwirkung zu Motilität der Kontroll-
gruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn
betrug $1,09 \pm 0,1$.

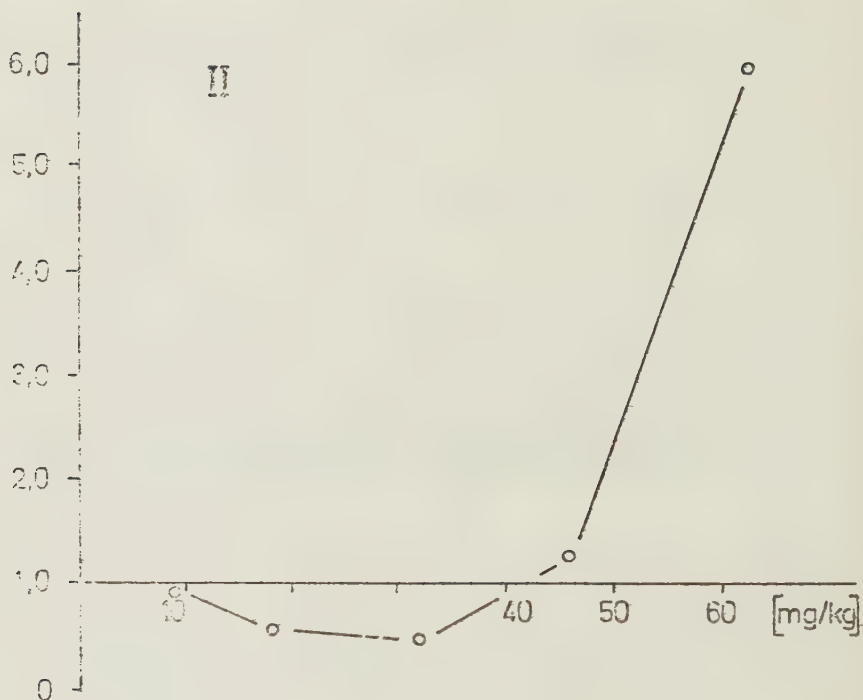


Abb. 6: Wirkung der Substanz II auf die Spontanmotilität.

Abszisse: Dosierung in mg/kg

Ordinate: Quotient aus Motilität unter Substanz-
einwirkung zu Motilität der Kontroll-
gruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn
betrug $1,02 \pm 0,2$.

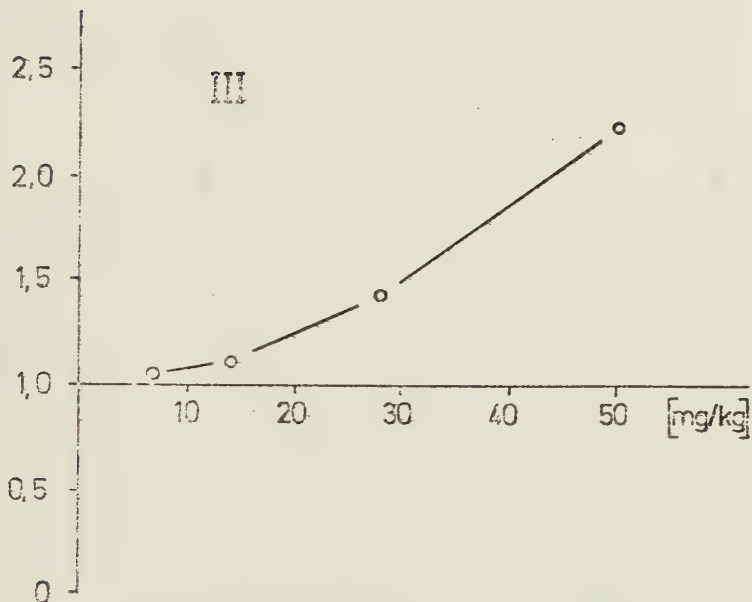


Abb. 7: Wirkung der Substanz III auf die Spontanmotilität.

Abszisse: Dosierung in mg/kg

Ordinate: Quotient aus Motilität unter Substanz-
einwirkung zu Motilität der Kontroll-
gruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn
betrug $1,08 \pm 0,2$.

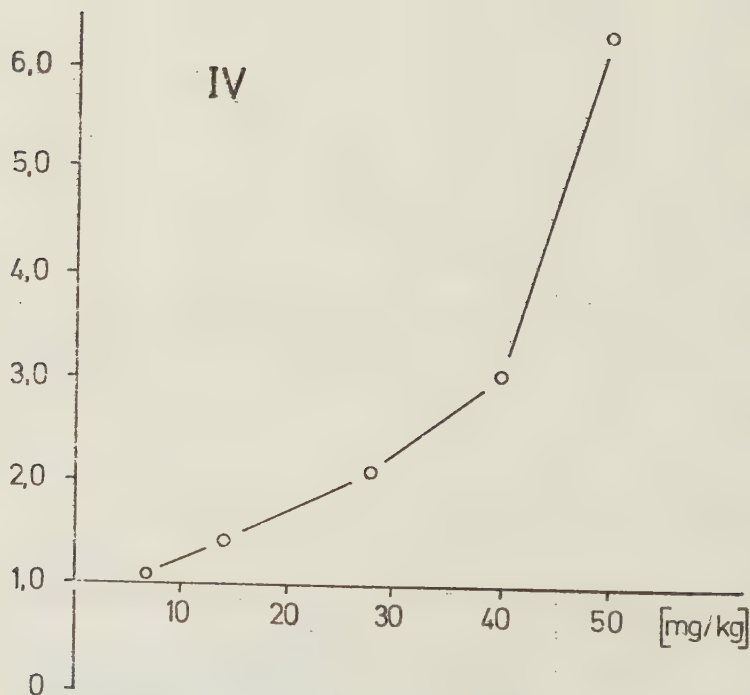


Abb. 8: Wirkung der Substanz IV auf die Spontanmotilität.

Abszisse: Dosierung in mg/kg

Ordinate: Quotient aus Motilität unter Substanz-
einwirkung zu Motilität der Kontroll-
gruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn
betrug $1,03 \pm 0,2$.

Tab. 5: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Quotienten aus Motilität unter Einwirkung der Substanz I zu Motilität der Kontrollgruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn betrug $1,09 \pm 0,1$.

Dosierung in mg/kg	19,9	30,0	39,8	50,0	55,0
Quotient	$1,1 \pm 0,1$	$0,61 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,1$	$1,07 \pm 0,2$	$1,25 \pm 0,7$
p	$> 0,05$	$< 0,0005$	$< 0,0005$	$> 0,05$	$> 0,05$

Tab. 6: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Quotienten aus Motilität unter Einwirkung der Substanz II zu Motilität der Kontrollgruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn betrug $1,02 \pm 0,2$.

Dosierung in mg/kg	9,0	16,9	33,9	47,0	60,5
Quotient	$0,99 \pm 0,2$	$0,58 \pm 0,4$	$0,48 \pm 0,4$	$1,24 \pm 0,9$	$5,83 \pm 2,4$
p	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,0005$

Tab. 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Quotienten aus Motilität unter Einwirkung der Substanz III zu Motilität der Kontrollgruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn betrug $1,08 \pm 0,2$.

Dosierung in mg/kg	7,0	14,0	28,0	50,0
Quotient	$1,06 \pm 0,3$	$1,14 \pm 0,2$	$1,45 \pm 0,4$	$2,22 \pm 0,3$
p	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,0005$

Tab. 8: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Quotienten aus Motilität unter Einwirkung der Substanz IV zu Motilität der Kontrollgruppe. Der Quotient vor Versuchsbeginn betrug $1,03 \pm 0,2$.

Dosierung in mg/kg	7,0	14,0	28,0	40,0	50,0
Quotient	$1,05 \pm 0,3$	$1,46 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,4$	$2,99 \pm 0,9$	$6,23 \pm 2,2$
p	$> 0,05$	$< 0,025$	$< 0,0025$	$< 0,0005$	$< 0,0005$

3. Wirkung auf den Blutdruck.

Von 1-Phenyl-2-amino-alkanen (Ephedrin und Amphetamin) ist bekannt, daß sie sehr stark blutdruckerhöhende Wirkung haben. Auch von einzelnen 1-Phenyl-1-amino-alkanen wurden blutdrucksteigernde Eigenschaften beschrieben (SCHÜTZ).

Die Untersuchungen am Blutdruck wurden mit der Absicht durchgeführt, den möglichen Wirkungsmechanismus der Substanzen I mit IV aufzuklären; hier ist insbesondere an Wirkungen an den sympathischen Neuronen zu denken (SMITH).

Die Substanz I wurde zwischen 4,0 und 10,0 mg/kg, die Substanz II von 3,4 bis 8,5 mg/kg untersucht. Die Substanzen III und IV wurden im Bereich zwischen 2,8 und 14,0 mg/kg geprüft.

In diesen angegebenen Dosierungen hatten alle vier Substanzen blutdrucksenkende Eigenschaften. Zugleich wurde starke Bradykardie beobachtet. In Abb. 9 ist eine solche Wirkung für die Substanz I auf den Blutdruck dargestellt. Aus ihr ist ersichtlich, daß die Substanz I in einer Dosierung von 10,0 mg/kg den Blutdruck von 130 mm Hg auf 60 mm Hg zu senken vermochte. Diese Blutdrucksenkung hielt ca. 1 Minute an.

An atropinisierten Tieren (1,5 mg/kg Atropinum sulf.) konnte keine Änderung der Blutdruckwirkung der Substanzen I mit IV beobachtet werden.

Das Antihistaminikum Mepyramin *(FLECKENSTEIN, MUSCHAWECK und BOHLINGER), in einer Dosierung von 5 mg/kg, konnte ebenso die blutdrucksenkenden Wirkungen nicht verhindern.

Nachdem für die Substanzen I mit IV keine muscarin- und histaminähnlichen Eigenschaften nachgewiesen werden konnten, war vermutet worden, daß die Substanzen ganglienblockierende Eigenschaften haben könnten. Von Nicotin ist bekannt, daß es in niedrigen Dosierungen ganglienstimulierende Eigenschaften besitzt und deshalb als Testsubstanz für Ganglienblocker verwendet werden kann (NÁDOR).

Neo-Bridal [®]

Aus Abb. 10 ist ersichtlich, daß Nicotin in der Dosierung von 400 μ /kg den Blutdruck um etwa 70 mm Hg erhöhte. Nach Vorgabe von 10 mg/kg der Substanz I konnte eine erneute Blutdrucksteigerung durch Nicotin verhindert werden. Auch nach vorheriger Gabe von Substanz II blieb der Druckanstieg nach Nicotin aus.

Die Substanzen III und IV waren nicht in der Lage, den Blutdruckanstieg durch Nicotin aufzuheben. Die pressorischen Eigenschaften von Noradrenalin (2,5 mg/kg) und Tyramin (0,2 mg/kg) konnten nicht beeinflußt werden.

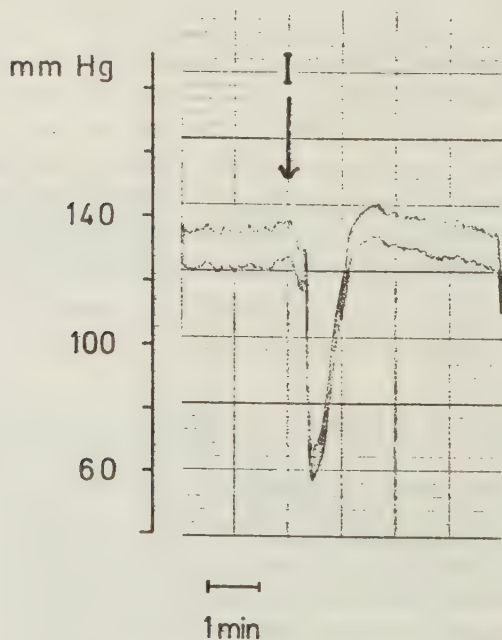


Abb. 9: Wirkung der Substanz I (10,0 mg/kg) auf den Blutdruck der normotonen Ratte.

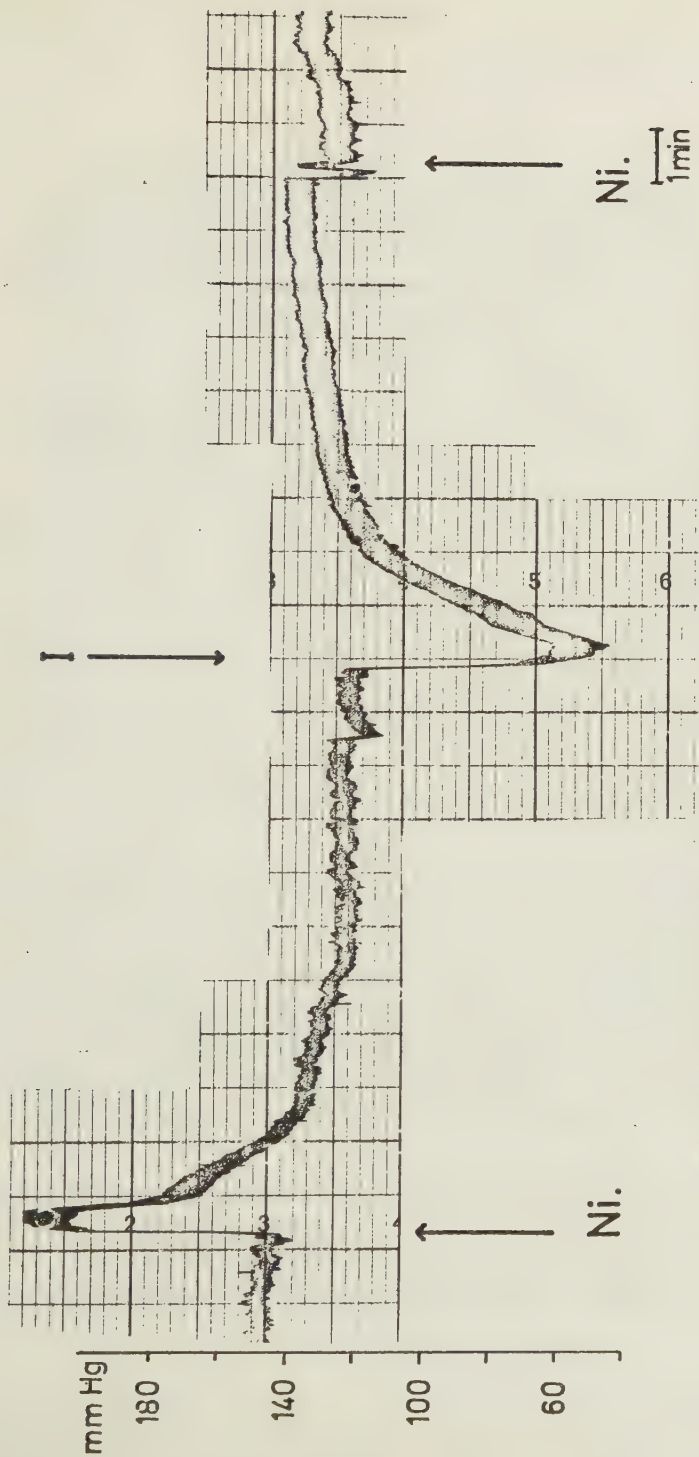


Abb. 10: Aufhebung der blutdrucksteigernden Wirkung von Nicotin (400 μ /kg) durch Vorgabe von Substanz I (10 mg/kg)

4. Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte.

Die Substanzen I mit IV besitzen, wie bereits erwähnt, Ähnlichkeit mit der chemischen Struktur von sympathomimetischen Aminen aus der Gruppe der 1-Phenyl-2-amino-alkane. Deshalb wurden die Verbindungen am Vas deferens der Ratte auf adrenerge Wirkungen untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt: Keine der Substanzen hatte am Vas deferens eine kontraktionsauslösende Eigenwirkung. Nach Zugabe der Substanzen III und IV zum Organbad konnte aber eine sensibilisierende Wirkung für Noradrenalin festgestellt werden; die Dosis-Wirkungskurven wurden nach links, in Richtung niedrigerer Noradrenalin-Konzentrationen verschoben (Abb. 11 und 12). Während bei den Kontrollen die Organe sich ab etwa $30,74 \times 10^{-8}$ Mol/l Noradrenalin zu kontrahieren begannen, war dies unter dem Einfluß von III und IV bereits ab $7,68 \times 10^{-8}$ Mol/l Noradrenalin der Fall. Auch die maximalen Kontraktionshöhen unter Einwirkung von III und IV waren bereits bei niedrigeren Noradrenalin-Konzentrationen erreicht worden (Abb. 11, 12 und Tab. 9 u. 10).

Auch die Substanzen I und II hatten in niedrigeren Konzentrationen eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurven für Noradrenalin bewirkt (Abb. 13, 14 und Tab. 11 u. 12). In höheren Konzentrationen (I_2 und I_3) steigerten sie die Empfindlichkeit des Organs nur für relativ kleine Noradrenalin-Konzentrationen. Bei höherem Noradrenalin-Gehalt im Organbad trat jedoch eine hemmende Komponente auf. Sie verhinderte, daß die maximalen Kontraktionshöhen erreicht wurden.

Aus Dosis-Wirkungskurven wurde die Antwort auf der Stufe der ED 30, ED 50 und ED 80 bestimmt und die Anstiegsteilheit der Dosis-Wirkungskurve aus " $50/(\log ED 80 - \log ED 30)$ " errechnet (LANGER und TRENDLENBURG). Dabei zeigte sich, daß

die Anstiegssteilheiten der Dosis-Wirkungskurven unter dem Einfluß der Substanzen III und IV (Dosierung I_1 und I_2) nicht erhöht wurden. In höheren Dosierungen (I_3) war jedoch ein signifikanter Abfall der Steilheit gefunden worden (Tab. 13 u. 14).

Für die Substanzen I und II konnten die Anstiegssteilheiten nur für die Dosierungen I_1 (Abb. 13, 14 und Tab. 15 u. 16) berechnet werden. Auch hier trat kein Anstieg der Steilheit auf, im Gegenteil, die Steigungen waren signifikant geringer. Wegen der hemmenden Wirkung bei den Dosierungen I_2 und I_3 (s. o.) wurden die Anstiegssteilheiten nicht berechnet.

Zur Feststellung der Empfindlichkeitssteigerung für Noradrenalin wurden die ED 50 Werte bestimmt. Für den t-Test mußten diese Werte in die negativen Logarithmen transformiert werden. Die Untersuchungen ergaben für die Substanzen III und IV in den angewandten Konzentrationen einen signifikanten Anstieg der Empfindlichkeit für Noradrenalin (Tab. 13 und 14).

Für die Dosierungen I_1 der Substanzen I und II (Abb. 13, 14 und Tabellen 15 u. 16) war gleichfalls Sensibilisierung für Noradrenalin festgestellt worden. Für die Dosierungen I_2 und I_3 wurden wegen der hemmenden Wirkung keine ED 50 Werte berechnet.

Für die Substanzen I bis IV war auch im t-Test für gepaarte Beobachtungen in den angeführten Dosierungen eine signifikante Empfindlichkeitssteigerung der Vasa deferentia für Noradrenalin festgestellt worden (Tab. 17).

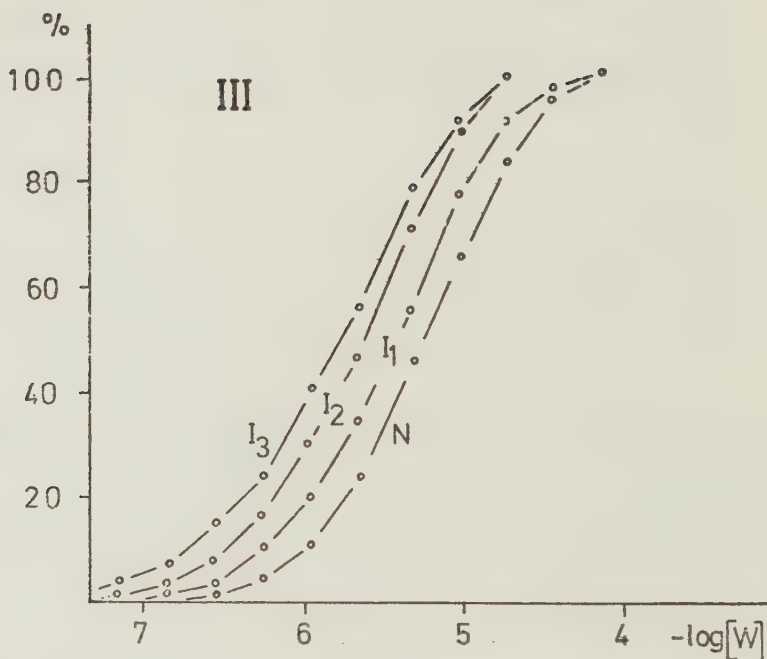


Abb. 11: Wirkung von Substanz III. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration: N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 9,4 \times 10^{-7}$ Mol/l; $I_2 = 18,8 \times 10^{-7}$ Mol/l und $I_3 = 37,6 \times 10^{-7}$ Mol/l von Substanz III.

Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

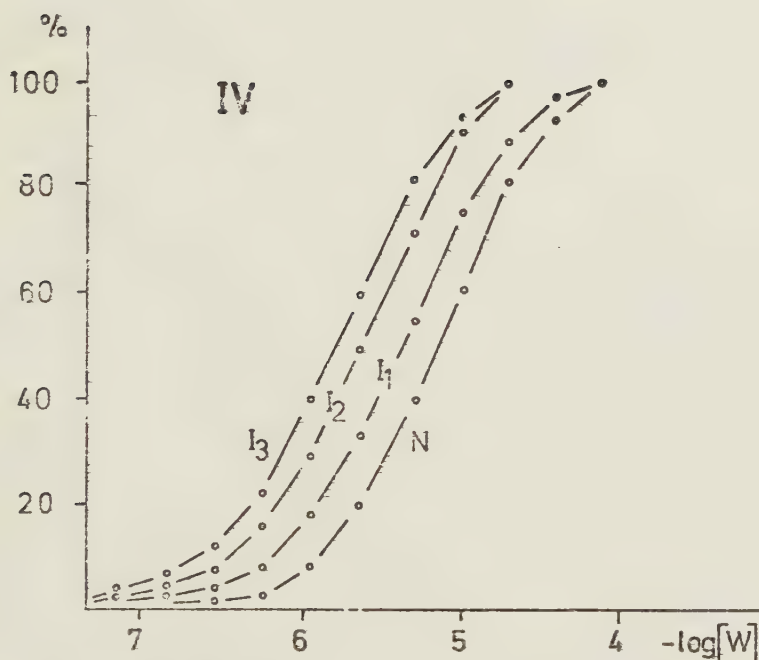


Abb. 12: Wirkung von Substanz IV. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 2,35 \times 10^{-7}$ Mol/l, $I_2 = 9,4 \times 10^{-7}$ Mol/l und $I_3 = 18,8 \times 10^{-7}$ Mol/l von Substanz IV.

Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

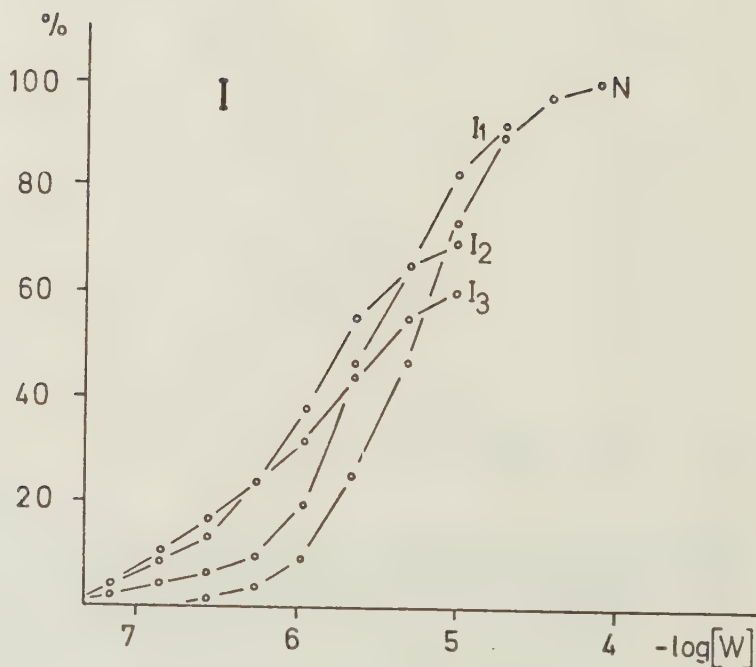


Abb. 13: Wirkung von Substanz I. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 10,28 \times 10^{-8}$ Mol/l; $I_2 = 20,56 \times 10^{-8}$ Mol/l und $I_3 = 41,12 \times 10^{-8}$ Mol/l von Substanz I.

Abszisse: neg.Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

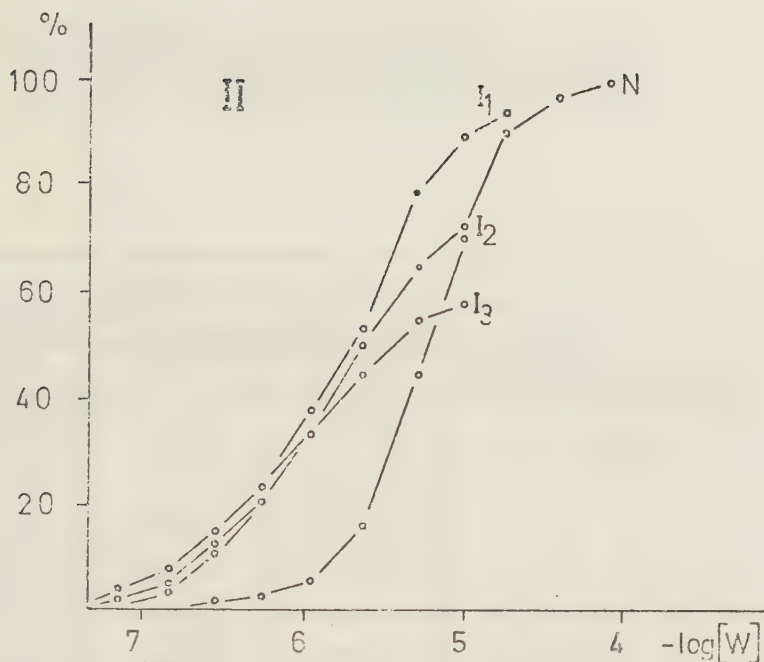


Abb. 14: Wirkung von Substanz II. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 5,17 \times 10^{-7}$ Mol/l; $I_2 = 10,34 \times 10^{-7}$ Mol/l und $I_3 = 20,68 \times 10^{-7}$ Mol/l von Substanz II.

Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

Tab. 9: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz III.

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz III, $\times 10^{-7}$ [Mol/l]		
		9,4	18,8	37,6
7,68			$1,4 \pm 0,4$	$4,7 \pm 1,6$
15,37		$1,5 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,6$	$7,6 \pm 1,3$
30,74	$2,0 \pm 0,4$	$3,7 \pm 1,4$	$8,5 \pm 1,6$	$15,4 \pm 2,1$
61,47	$4,5 \pm 0,4$	$10,5 \pm 2,3$	$17,1 \pm 5,2$	$24,6 \pm 2,9$
122,95	$11,0 \pm 0,8$	$21,0 \pm 4,7$	$30,7 \pm 1,8$	$41,0 \pm 1,9$
245,89	$24,1 \pm 2,4$	$35,0 \pm 3,6$	$47,0 \pm 3,3$	$56,4 \pm 2,3$
491,78	$45,6 \pm 3,5$	$55,4 \pm 7,3$	$71,0 \pm 1,4$	$78,9 \pm 3,1$
983,56	$65,1 \pm 2,6$	$77,6 \pm 5,1$	$89,3 \pm 4,2$	$91,4 \pm 2,6$
1967,13	$83,6 \pm 2,9$	$91,5 \pm 2,1$	100	100
3934,26	$96,6 \pm 1,2$	$97,2 \pm 2,4$		
7868,04	100	100		

Tab. 10: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz IV.

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz IV, $\times 10^{-7}$ [Mol/l]		
		2,35	9,4	18,8
7,68		1,8 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 1,0	3,3 $\pm$ 1,2
15,37		2,6 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 1,0
30,74	1,5 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 1,0	11,3 $\pm$ 1,6
61,47	2,2 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 1,3	15,1 $\pm$ 1,8	21,6 $\pm$ 2,9
122,95	7,7 $\pm$ 0,9	17,7 $\pm$ 1,7	28,9 $\pm$ 3,9	39,6 $\pm$ 2,3
245,89	19,1 $\pm$ 1,8	33,0 $\pm$ 3,1	49,0 $\pm$ 2,9	58,9 $\pm$ 1,3
491,78	39,0 $\pm$ 1,9	54,6 $\pm$ 2,9	71,7 $\pm$ 3,3	80,7 $\pm$ 2,6
983,56	60,5 $\pm$ 1,9	74,9 $\pm$ 3,5	90,6 $\pm$ 1,7	92,9 $\pm$ 1,4
1967,13	81,0 $\pm$ 2,9	88,7 $\pm$ 2,4	100	100
3934,26	92,9 $\pm$ 2,0	96,5 $\pm$ 0,9		
7868,04	100	100		

Tab. 11: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz I.

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz I, $\times 10^{-8}$ [Mol/l]		
		10,28	20,56	41,12
7,68		2,4 $\pm$ 0,6	4,1 $\pm$ 1,3	3,5 $\pm$ 1,2
15,37		4,2 $\pm$ 0,3	8,3 $\pm$ 0,8	10,1 $\pm$ 1,4
30,74	1,5 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 0,6	13,2 $\pm$ 1,4	16,5 $\pm$ 1,0
61,47	3,5 $\pm$ 0,5	9,9 $\pm$ 0,4	23,5 $\pm$ 1,4	22,9 $\pm$ 1,4
122,95	9,6 $\pm$ 1,7	22,0 $\pm$ 1,5	38,0 $\pm$ 1,7	31,6 $\pm$ 1,4
245,89	25,0 $\pm$ 2,8	43,7 $\pm$ 3,1	55,0 $\pm$ 2,0	45,6 $\pm$ 2,6
491,78	46,6 $\pm$ 3,7	64,8 $\pm$ 2,0	64,9 $\pm$ 3,1	55,4 $\pm$ 1,7
983,56	72,8 $\pm$ 2,2	82,3 $\pm$ 2,1	69,4 $\pm$ 1,0	61,0 $\pm$ 2,2
1967,13	89,8 $\pm$ 2,3	92,0 $\pm$ 1,4	"	"
3934,26	97,1 $\pm$ 1,0	"		
7868,04	100			

Tab. 12: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz II

Noradrenalin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz II, $\times 10^{-7}$ [Mol/l]		
		5,17	10,34	20,68
7,68		2,2 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 1,3
15,37		4,8 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 0,9	7,8 $\pm$ 2,1
30,74	1,1 $\pm$ 0,3	11,2 $\pm$ 4,1	13,3 $\pm$ 1,7	14,4 $\pm$ 1,8
61,47	2,7 $\pm$ 0,7	20,8 $\pm$ 3,6	22,0 $\pm$ 2,1	22,6 $\pm$ 3,1
122,95	5,8 $\pm$ 1,7	37,6 $\pm$ 3,1	32,3 $\pm$ 1,8	33,8 $\pm$ 3,1
245,89	15,7 $\pm$ 2,5	57,9 $\pm$ 4,1	49,6 $\pm$ 3,7	45,0 $\pm$ 3,4
491,78	44,9 $\pm$ 5,0	79,0 $\pm$ 5,4	65,0 $\pm$ 4,8	54,7 $\pm$ 4,2
983,56	70,6 $\pm$ 3,3	89,1 $\pm$ 5,1	71,5 $\pm$ 4,9	58,0 $\pm$ 6,2
1967,13	90,7 $\pm$ 3,3	94,0 $\pm$ 2,5	"	"
3934,26	96,8 $\pm$ 1,2	"		
7868,04	100			

Tab. 13: Wirkung von Substanz III auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegssteilheit der Dosis-Wirkungskurve.

Substanz III	ED 50 ^a	b
Kontrolle	2,772±0,038	66,646±4,167
9,4 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,605±0,074 p < 0,0005	67,611±4,363 p > 0,05
18,8 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,399±0,023 p < 0,0005	64,951±1,578 p > 0,05
37,6 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,262±0,018 p < 0,0005	52,155±4,021 p < 0,0005

ED 50^a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren ED 50 (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve

$$b = 50 / [\log \text{ED } 80 \text{ minus } \log \text{ED } 30] \quad (\pm s)$$

Tab. 14: Wirkung von Substanz IV auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegssteilheit der Dosis-Wirkungskurve.

Substanz IV	ED 50 ^a	b
Kontrolle	2,838±0,030	69,641±3,279
2,35 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,631±0,034 p < 0,0005	62,867±9,916 p > 0,05
9,40 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,392±0,039 p < 0,0005	69,908±10,325 p > 0,05
18,80 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,257±0,023 p < 0,0005	60,561±4,218 p < 0,0025

ED 50^a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren ED 50 (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve
 $b = 50 / [\log \text{ED } 80 \text{ minus } \log \text{ED } 30]$ (± s)

Tab. 15: Wirkung von Substanz I auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegssteilheit der Dosis-Wirkungskurve.

Substanz I	ED 50 ^a	b
Kontrolle	2,710±0,026	78,453±5,848
10,28 x 10 ⁻⁸ [Mol/l]	2,499±0,026 p < 0,0005	67,817±1,836 p < 0,005
20,56 x 10 ⁻⁸ [Mol/l]	nicht berechnet	
41,12 x 10 ⁻⁸ [Mol/l]	nicht berechnet	

ED 50^a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren ED 50 (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve

$$b = 50 / [\log \text{ED } 80 \text{ minus } \log \text{ED } 30] \quad (\pm s)$$

Tab. 16: Wirkung von Substanz II auf die Empfindlichkeit des Vas deferens für Noradrenalin und die Anstiegssteilheit der Dosis-Wirkungskurve.

Substanz II	ED 50 ^a	b
Kontrolle	2,777±0,043	89,306±9,537
5,17 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	2,267±0,038 p < 0,0005	64,939±10,374 p < 0,0025
10,34 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	nicht berechnet	
20,68 x 10 ⁻⁷ [Mol/l]	nicht berechnet	

ED 50^a = Mittelwert der negativen Logarithmen der molaren ED 50 (± s)

b = Steigung der Dosis-Wirkungskurve
 $b = 50 / [\log \text{ED } 80 \text{ minus } \log \text{ED } 30]$ (± s)

Tab. 17: t-Test für gepaarte Beobachtungen:
log ED 50 Kontrolle - log ED 50 unter Sub-
stanzeinwirkung

Substanz	Dosierung in [Mol/l]	p
I	$10,28 \times 10^{-8}$	$< 0,0005$
II	$5,17 \times 10^{-7}$	$< 0,0005$
III	$9,40 \times 10^{-7}$	$< 0,0125$
	$18,80 \times 10^{-7}$	$< 0,0025$
	$37,60 \times 10^{-7}$	$< 0,0005$
IV	$2,35 \times 10^{-7}$	$< 0,0005$
	$9,40 \times 10^{-7}$	$< 0,0005$
	$18,80 \times 10^{-7}$	$< 0,0005$

5. Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte.

Alle vier untersuchten Substanzen (Abb. 15-18 und Tab. 18-21) zeigten am isolierten Jejunum der Ratte anticholinerge Eigenschaften. Wie aus den Dosis-Wirkungskurven ersichtlich, sind alle vier Verbindungen nichtkompetitive Hemmstoffe, da die Hemmwirkung der Substanzen durch fortlaufende Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration nicht aufgehoben werden konnte und die maximalen Kontraktionshöhen in Abhängigkeit von der Hemmstoffmenge vermindert waren (Abb. 15-18).

Um die Hemmwirkung der einzelnen Antagonisten des Acetylcholins miteinander vergleichen zu können, wurde jene Hemmstoffkonzentration ermittelt, die die maximale Kontraktionshöhe um 50 % hemmte. Für die Auswertung wurden die maximalen prozentualen Hemmwerte herangezogen. Die Beziehungen zwischen Dosis und Hemmwirkung (im Wahrscheinlichkeitsnetz) sind in den Abb. 19-22 dargestellt. Die Inhibitorische Dosis 50 (ID 50) wurde durch Interpolieren auf den Wert 50 bestimmt. Die ID 50 Werte sind in der Tab. 22 zusammengefaßt.

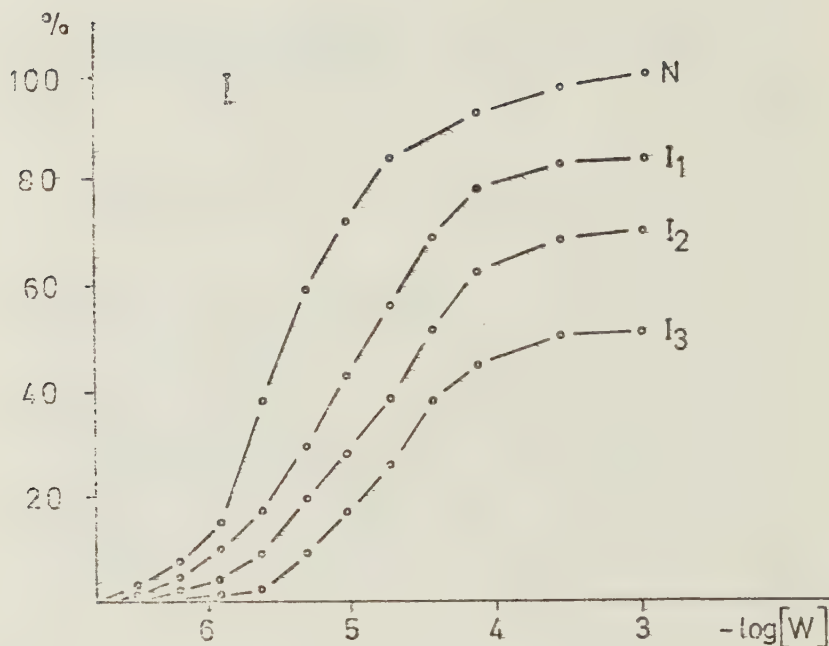


Abb. 15: Wirkung von Substanz I. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 5,0 \times 10^{-8}$ Mol/l; $I_2 = 7,5 \times 10^{-8}$ Mol/l und $I_3 = 10,0 \times 10^{-8}$ Mol/l von Substanz I.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %

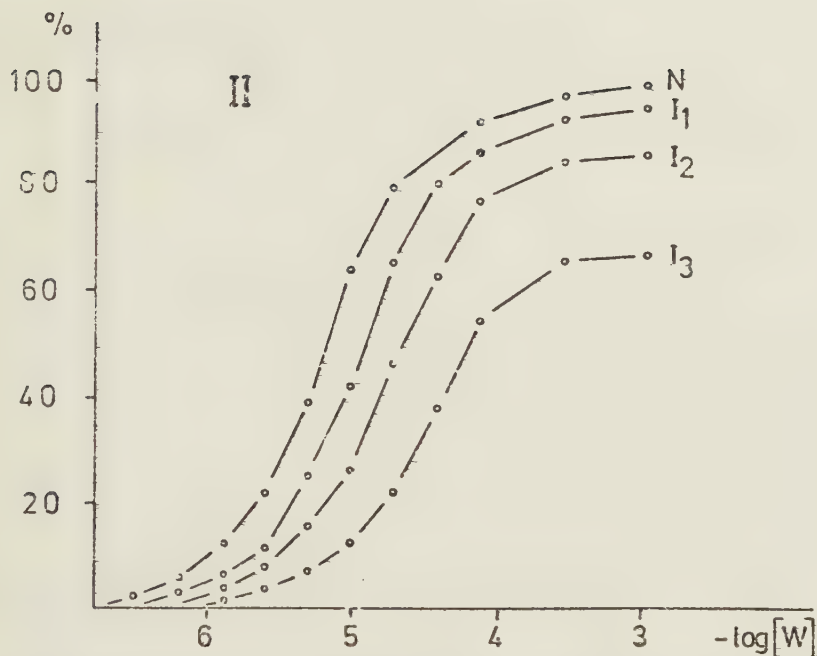


Abb. 16: Wirkung von Substanz II. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; I₁ = $2,5 \times 10^{-7}$ Mol/l; I₂ = $5,0 \times 10^{-7}$ Mol/l und I₃ = $7,5 \times 10^{-7}$ Mol/l von Substanz II.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %

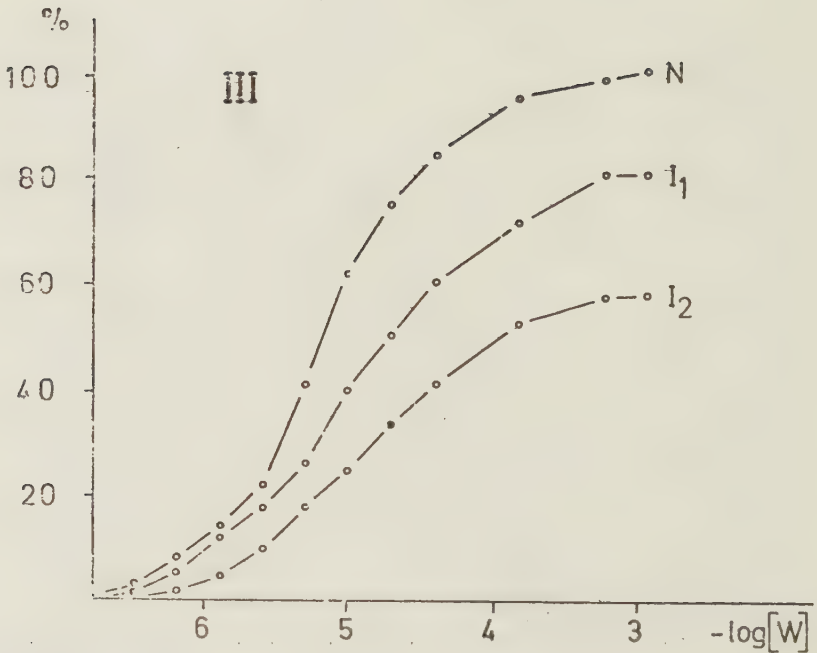


Abb. 17: Wirkung von Substanz III. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 3,7 \times 10^{-6}$ Mol/l; $I_2 = 7,4 \times 10^{-6}$ Mol/l von Substanz III.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %

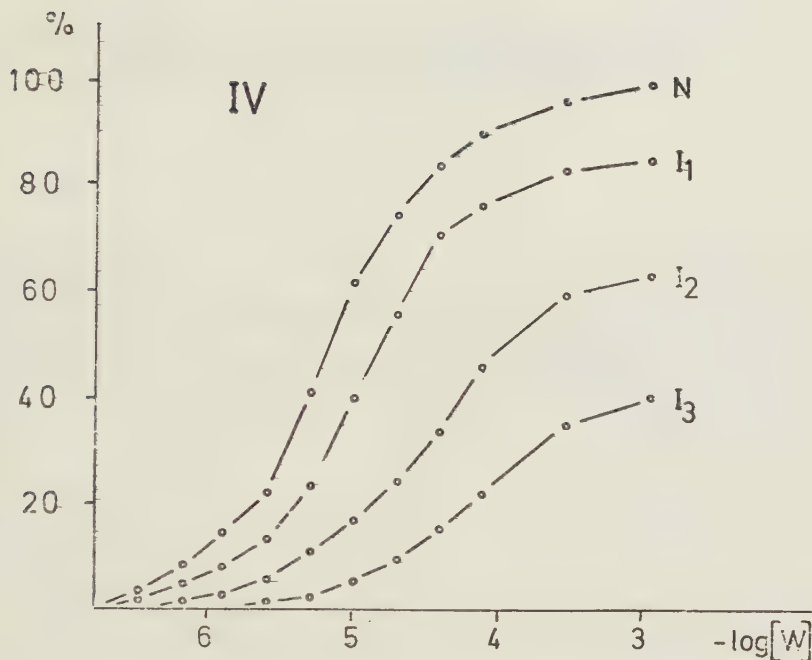


Abb. 18: Wirkung von Substanz IV. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 1,85 \times 10^{-6}$ Mol/l; $I_2 = 3,7 \times 10^{-6}$ Mol/l und $I_3 = 7,4 \times 10^{-6}$ Mol/l von Substanz IV.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-Konzentration (W)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %

Tab. 18: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz I.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz I, $\times 10^{-8}$ [Mol/l]		
		5,0	7,5	10,0
32	3,2 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,4		
64	7,4 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,1
128	14,9 $\pm$ 2,6	10,2 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,1
256	38,0 $\pm$ 5,2	17,3 $\pm$ 0,8	9,3 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,4
512	59,2 $\pm$ 6,2	30,1 $\pm$ 1,4	19,7 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 0,6
1024	72,1 $\pm$ 8,4	42,7 $\pm$ 1,0	28,6 $\pm$ 0,4	17,1 $\pm$ 1,0
2048	83,8 $\pm$ 4,6	56,2 $\pm$ 0,7	38,9 $\pm$ 1,6	26,3 $\pm$ 0,7
4096	88,9 $\pm$ 4,2	69,0 $\pm$ 0,7	51,7 $\pm$ 0,7	38,1 $\pm$ 0,8
8192	92,6 $\pm$ 3,9	78,2 $\pm$ 1,3	62,4 $\pm$ 0,9	45,0 $\pm$ 0,9
16384	95,1 $\pm$ 2,4	80,8 $\pm$ 1,0	65,2 $\pm$ 1,0	49,1 $\pm$ 0,9
32768	97,2 $\pm$ 0,9	82,6 $\pm$ 1,9	69,0 $\pm$ 1,0	50,9 $\pm$ 2,3
65536	98,2 $\pm$ 0,6	83,5 $\pm$ 1,6	70,4 $\pm$ 1,2	51,2 $\pm$ 1,1
131072	100	"	"	"

Tab. 19: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz II.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz II, $\times 10^{-7}$ [Mol/l]		
		2,5	5,0	7,5
32	2,2 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,5		
64	6,1 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,3	
128	12,4 $\pm$ 0,8	6,1 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,5
256	21,9 $\pm$ 2,2	11,5 $\pm$ 1,5	7,8 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,6
512	39,4 $\pm$ 4,0	25,1 $\pm$ 2,2	15,7 $\pm$ 0,7	7,2 $\pm$ 1,3
1024	63,9 $\pm$ 1,9	42,4 $\pm$ 1,2	26,2 $\pm$ 0,9	12,3 $\pm$ 1,5
2048	80,0 $\pm$ 1,5	66,2 $\pm$ 1,9	46,7 $\pm$ 1,3	21,9 $\pm$ 2,1
4096	88,6 $\pm$ 0,8	81,7 $\pm$ 1,1	63,3 $\pm$ 0,7	38,2 $\pm$ 1,9
8192	93,0 $\pm$ 1,1	87,8 $\pm$ 1,2	78,1 $\pm$ 2,0	54,9 $\pm$ 1,6
16384	96,8 $\pm$ 0,6	91,3 $\pm$ 0,9	83,4 $\pm$ 0,9	62,1 $\pm$ 2,0
32768	98,2 $\pm$ 0,2	93,7 $\pm$ 0,7	85,6 $\pm$ 0,9	66,5 $\pm$ 2,0
65536	99,1 $\pm$ 0,4	95,2 $\pm$ 0,4	86,9 $\pm$ 0,3	67,4 $\pm$ 1,7
131072	100	"	"	"

Tab. 20: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz III.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Substanz III, $\times 10^{-6}$ [Mol/l]	
		3,7	7,4
32	3,4 $\pm$ 1,2	1,8 $\pm$ 0,6	
64	8,0 $\pm$ 1,4	5,2 $\pm$ 1,9	1,7 $\pm$ 0,3
128	13,9 $\pm$ 2,1	11,4 $\pm$ 1,6	4,5 $\pm$ 1,9
256	22,1 $\pm$ 3,0	17,5 $\pm$ 1,7	9,8 $\pm$ 2,1
512	40,8 $\pm$ 4,0	25,9 $\pm$ 3,3	18,0 $\pm$ 3,1
1024	61,8 $\pm$ 5,1	39,9 $\pm$ 4,3	24,7 $\pm$ 4,4
2048	74,5 $\pm$ 5,0	50,4 $\pm$ 4,3	33,7 $\pm$ 4,3
4096	84,2 $\pm$ 4,8	59,8 $\pm$ 2,3	40,7 $\pm$ 3,7
8192	90,4 $\pm$ 2,1	67,0 $\pm$ 3,8	46,9 $\pm$ 3,5
16384	94,5 $\pm$ 2,4	70,7 $\pm$ 3,1	52,5 $\pm$ 3,2
32768	96,8 $\pm$ 1,3	76,1 $\pm$ 3,1	55,3 $\pm$ 3,0
65536	98,0 $\pm$ 1,1	80,5 $\pm$ 4,6	57,3 $\pm$ 2,7
131072	100	"	"

Tab. 21: Mittelwerte ($\bar{x}$) der relativen Kontraktionshöhen in % mit ihren Standardabweichungen unter Einwirkung von Substanz IV.

Acetyl- cholin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe			
	ohne Hemmstoff	Substanz IV, $\times 10^{-6}$ [Mol/l]		
		1,85	3,7	7,4
32	3,4 $\pm$ 1,2	2,4 $\pm$ 0,8		
64	8,0 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,7	1,6 $\pm$ 0,8	
128	13,9 $\pm$ 2,1	8,0 $\pm$ 3,0	3,2 $\pm$ 1,8	
256	22,1 $\pm$ 3,0	13,2 $\pm$ 3,3	5,8 $\pm$ 3,1	1,4 $\pm$ 0,6
512	40,8 $\pm$ 4,0	23,6 $\pm$ 3,2	10,7 $\pm$ 2,7	2,2 $\pm$ 0,7
1024	61,8 $\pm$ 5,1	40,0 $\pm$ 2,6	16,9 $\pm$ 2,9	5,8 $\pm$ 2,3
2048	74,5 $\pm$ 5,0	55,9 $\pm$ 3,5	24,0 $\pm$ 2,8	9,7 $\pm$ 2,5
4096	84,2 $\pm$ 4,8	71,3 $\pm$ 3,6	34,1 $\pm$ 4,1	15,5 $\pm$ 2,4
8192	90,4 $\pm$ 2,1	76,1 $\pm$ 4,1	46,3 $\pm$ 4,0	22,2 $\pm$ 3,7
16384	94,5 $\pm$ 2,4	81,4 $\pm$ 4,2	55,0 $\pm$ 5,0	30,5 $\pm$ 2,6
32768	96,7 $\pm$ 1,3	83,8 $\pm$ 3,0	59,7 $\pm$ 3,3	36,0 $\pm$ 3,0
65536	98,0 $\pm$ 1,1	85,7 $\pm$ 2,9	62,1 $\pm$ 4,4	38,0 $\pm$ 2,0
131072	100	88,2 $\pm$ 1,5	64,0 $\pm$ 4,7	41,0 $\pm$ 2,1

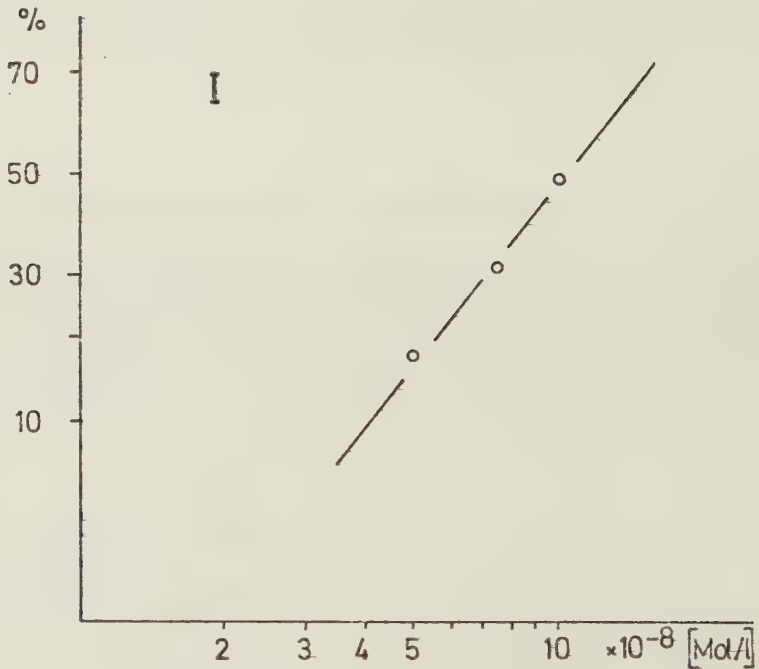


Abb. 19: Bestimmung der ID 50 für die Substanz I.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Substanz I

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

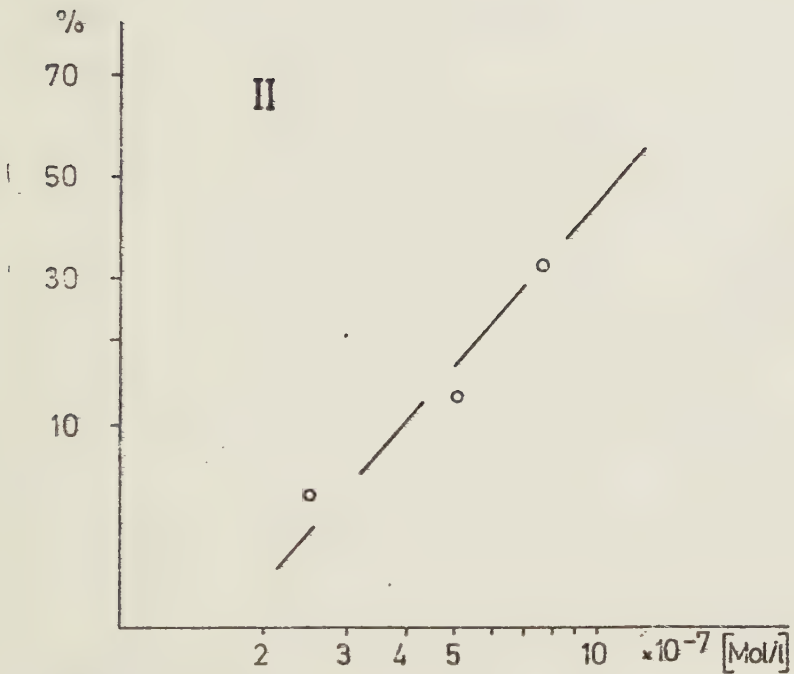


Abb. 20: Bestimmung der ID 50 für die Substanz II.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Substanz II

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

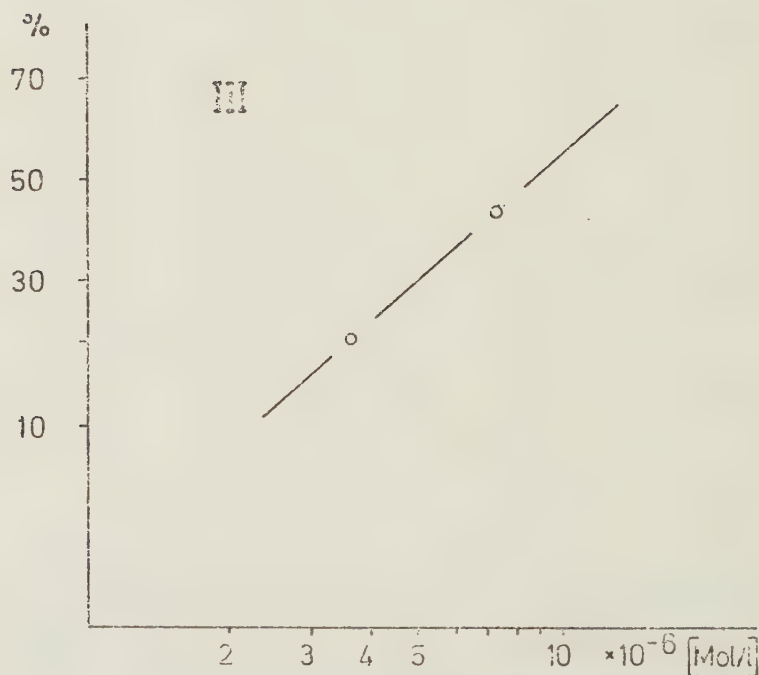


Abb. 21: Bestimmung der ID 50 für die Substanz III.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Substanz III

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

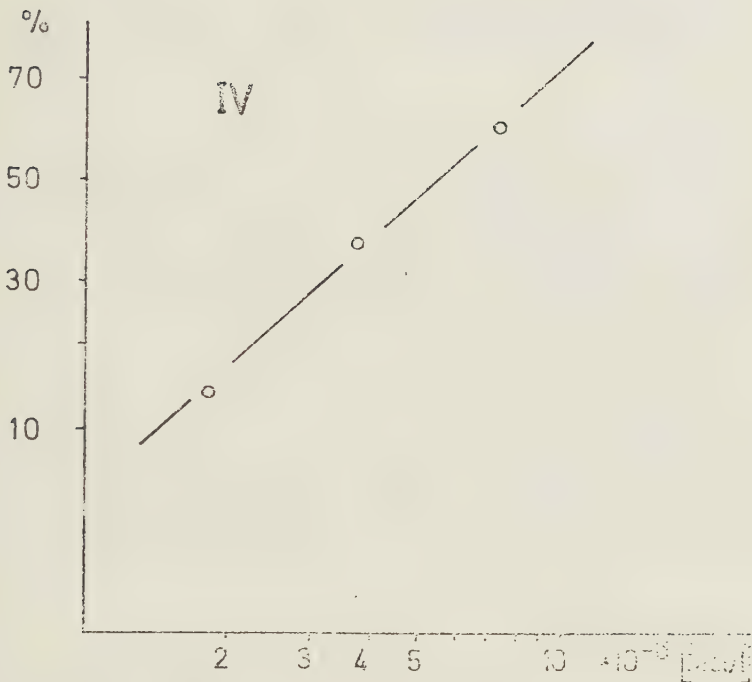


Abb. 22: Bestimmung der ID 50 für die Substanz IV.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Substanz IV

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

Tab. 22: Hemmstoffkonzentration, die die maximale Kontraktionshöhe um 50 % hemmte (= ID 50).

Substanz	ID 50 [Mol/l]
I	$1,02 \times 10^{-7}$
II	$1,04 \times 10^{-6}$
III	$5,40 \times 10^{-6}$
IV	$9,00 \times 10^{-6}$

6. Aufhebung der Reserpinwirkung.

Den Tieren wurden die Substanzen I bis IV in den Dosierungen von 20,0, 30,0 und 40,0 mg/kg i. p. gegeben. Die Substanzen I und II wurden zusätzlich in der Dosierung von 30,0 mg/kg im Abstand von je einer halben Stunde viermal hintereinander verabreicht.

Die Substanzen I und II waren in den angegebenen Dosierungen nicht in der Lage, die kataleptische Wirkung von Reserpin aufzuheben. Auch durch wiederholte Applikation dieser Substanzen konnte keine Aufhebung der Reserpinwirkung festgestellt werden. Erfolgte die Gabe von Reserpin erst 24 Stunden nach einfacher oder mehrfacher Applikation der Substanzen I und II, konnte ebenfalls keine Reserpinumkehr nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu wurde die kataleptische Reserpinwirkung durch die Substanzen III und IV in den untersuchten Dosierungen aufgehoben. Die durch Reserpin bei den Kontrolltieren verursachte Ptosis, sowie der entstandene Blepharospasmus und die beobachtete Diarrhoe wurden durch die Substanzen III und IV ebenfalls verhindert.

7. Toxizität der untersuchten Substanzen.

In Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß die Substanzen relativ toxische Verbindungen sind. Deshalb wurde die akute LD 50 bestimmt; die Bestimmung war notwendig, um die pharmakologischen Wirkungen am Ganztier (Barbituratnarkose, Spontanmotilität) besser beurteilen zu können.

Die letale Wirkung trat unter heftigen tonisch-klonischen Krämpfen und Opisthotonus auf. Dies war insbesondere bei den Substanzen II und III der Fall. Der Tod trat zumeist innerhalb von 20 Minuten ein. Tiere, die während dieser Zeit nicht gestorben waren, überlebten auch nach 24 Stunden. Die letalen

Dosen wurden nach dem Probitverfahren bestimmt (Tab. 23). Die Probitgeraden der Absterbehäufigkeiten sind für die Substanzen I bis IV in den Abb. 23-26 grafisch dargestellt.

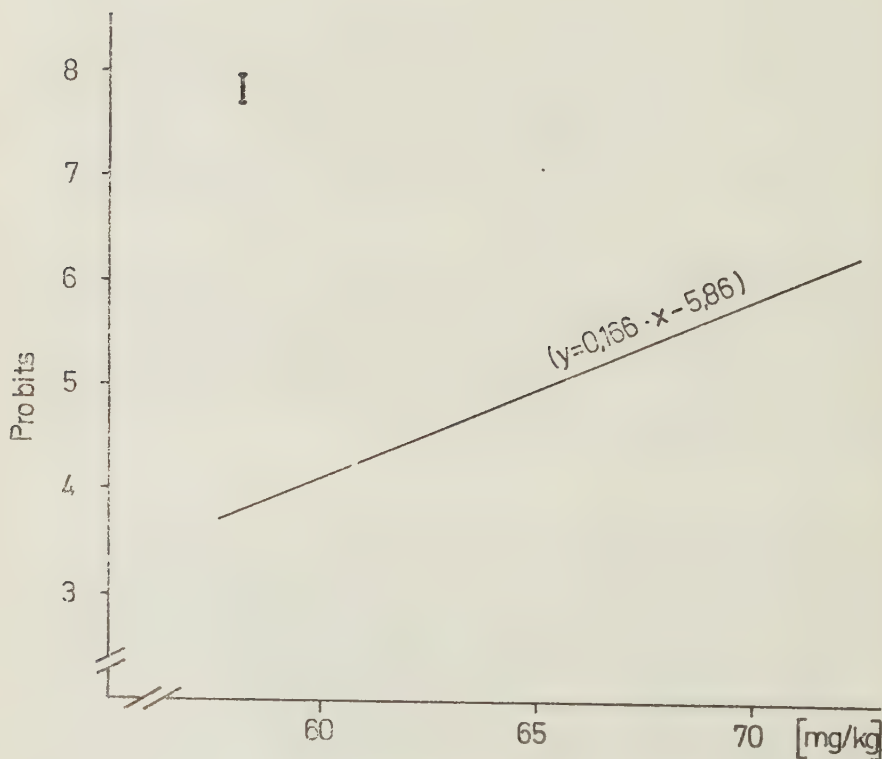


Abb. 23: Probitgerade der Absterbehäufigkeit für Substanz I.

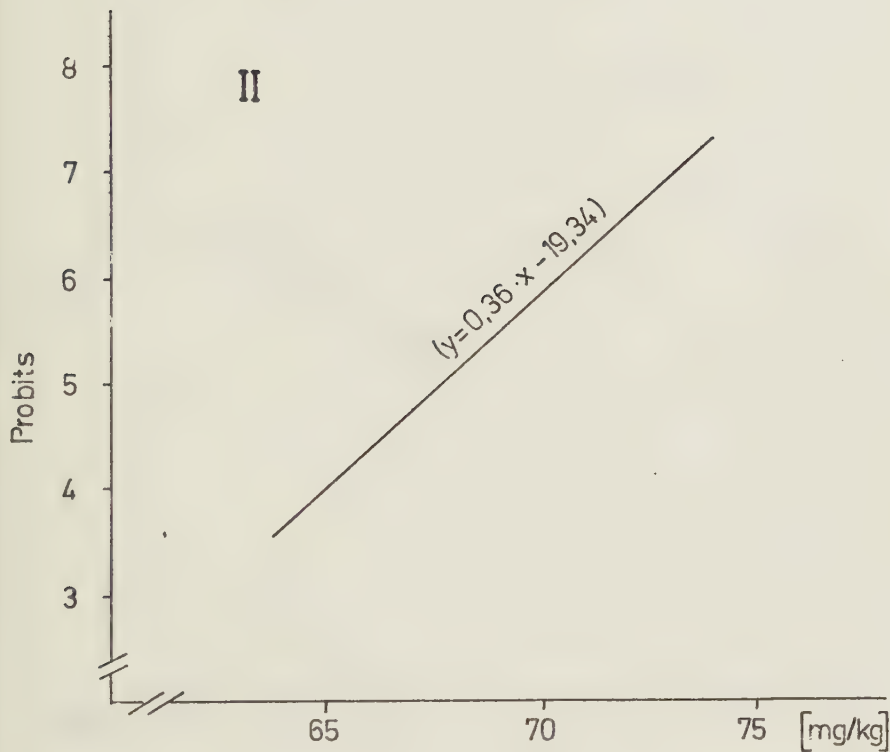


Abb.24: Probitgerade der Absterbehäufigkeit für Substanz II.

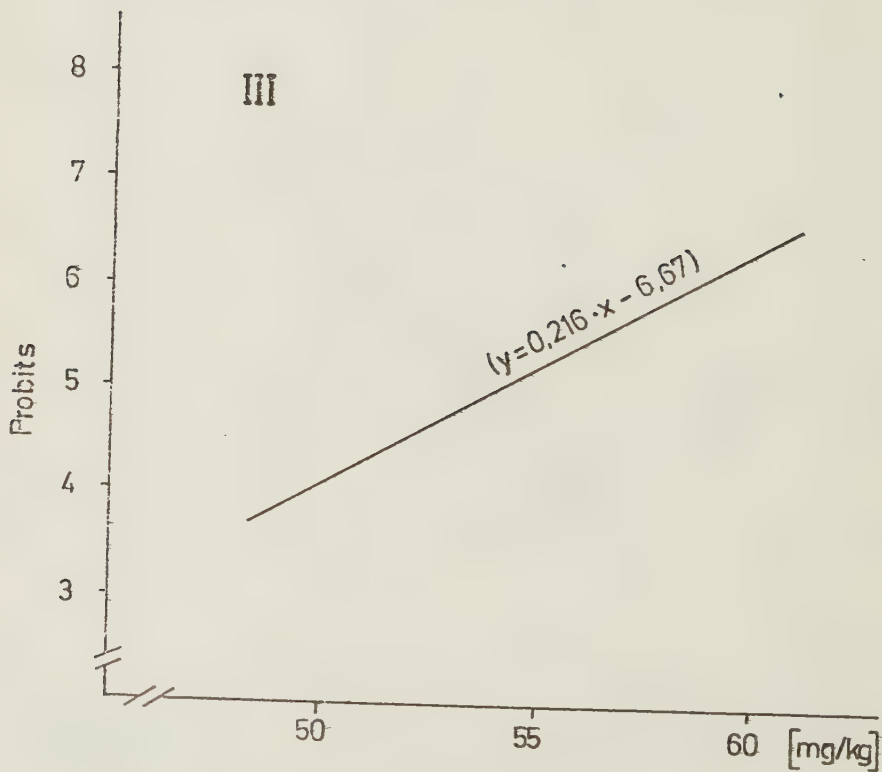


Abb.25: Probitgerade der Absterbehäufigkeit für Substanz III.

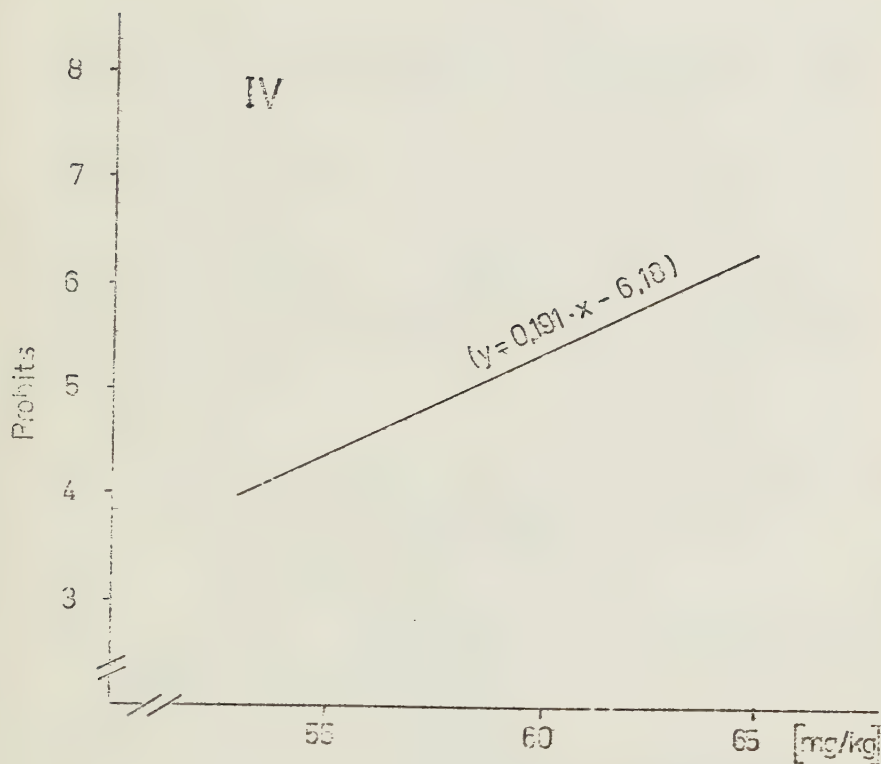


Abb. 26: Probitgerade der Absterbehäufigkeit für Substanz IV.

Tab. 23: LD 50 für die Substanzen I bis IV an der Maus

Substanz	LD 50 (mg/kg)	Mäuse	
		n	Gewicht (g)
I	65,21	84	23,10 $\pm$ 1,45
II	67,76	77	24,23 $\pm$ 1,38
III	54,10	70	23,56 $\pm$ 1,42
IV	58,36	63	22,95 $\pm$ 1,24

DISKUSSION

1. Zur Beeinflussung der Barbituratschlafzeit. Von den Sinnesorganen werden Impulse über sensorische Bahnen zu den jeweiligen Projektionsfeldern des Cortex gesendet. Auch das aktivierende retikuläre System in der *Formatio reticularis* des Hirnstammes (Abb. 27) erhält Impulse aus Kollateralen der afferenten sensiblen und sensorischen Bahnen, was zur Aktivierung der *Formatio reticularis* führt. Dadurch wird eine "arousal reaction" ausgelöst (MAGOUN). Dies führt zu einer erhöhten Bereitschaft der Großhirnrinde, Sinnesreize zu verarbeiten.

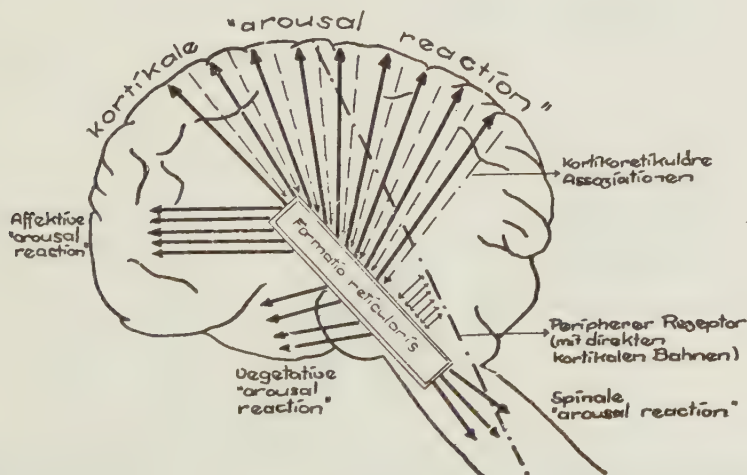


Abb. 27: Schematische Darstellung der *Formatio reticularis* und deren Bedeutung als zentrales Projektionssystem für die verschiedenen Formen der "arousal reaction" (nach v. WANDREY und LEUTNER)

Wegen der polysynaptischen Struktur reagiert die Formatio reticularis besonders empfindlich auf Narkotika und Neuroleptika. Barbiturate setzen die Erregbarkeit der Formatio reticularis für afferente Impulse herab und unterdrücken dadurch den Weckmechanismus (VIETH, HOLM und KNOPP). Neuroleptika schirmen die Formatio reticularis gleichfalls gegen den Einstrom von Sinnesreizen ab (Abb. 28); sie blockieren die Synapsen in der Formatio reticularis vermutlich durch Blockade von Rezeptoren für die Überträgersubstanzen Dopamin, Noradrenalin und Serotonin (PÖLDINGER).

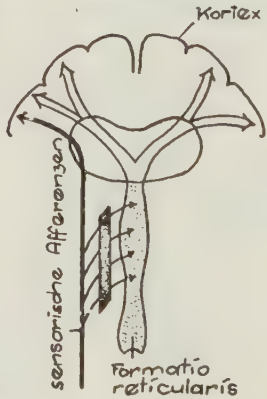
Zentrale Wirkung		periphere Wirkung
biochemisch	elektrophysiologisch	
 Rezeptorblockade an der Synapse für Dopamin, Noradrenalin und Serotonin	 Kortex sensorische Afferenzen Formatio reticularis Abschirmung der Formatio reticularis gegen den Reizeinstrom	antiadrenerg anticholinerg

Abb. 28: Wirkungsmechanismus der Neuroleptika
(nach PÖLDINGER)

Unter dem Einfluß der Substanzen I und II waren die Hexobarbitalschlafzeit verlängert und das Exzitationsstadium abgeschwächt. Außerdem war die Einschlafzeit verkürzt. Für die Substanzen I und II könnte demnach ein ähnlicher Wirkungsmechanismus wie für die Neuroleptika vermutet werden: Herabsetzung der Ansprechbarkeit der Neurone in der Formatio reticularis auf sensorische Reize durch Hemmung der Erregungsübertragung in den Synapsen.

Zentrale Stimulantien und Pharmaka, die den Abbau biogener Amine hemmen (Monoaminooxydasehemmer, z. B. Pargylin), stimulieren das aufsteigende retikuläre System und üben eine unspezifische Weckwirkung auf die gesamte Großhirnrinde aus (EVERETT, DAVIN und TOMAN).

Hemmung der Monoaminooxydase (MAO) führt über eine Erhöhung des Gehirnspiegels an biogenen Aminen zu einer Verkürzung der Schlafzeit (HOLTZ, BALZER, WESTERMANN und WEZLER).

Die Substanzen III und IV haben die Schlafzeit bis zu einer Dosierung von 28,0 mg/kg verkürzt. In höherer Dosierung führte Substanz IV dann zu einer Verlängerung des Hexobarbitalschlafes. Substanz III hatte ab 28,0 mg/kg keinen Einfluß auf die Barbituratschlafzeit. Diese biphasische, in niedriger Dosierung schlafverkürzende und in höherer Dosierung schlafverlängernde Wirkung der Substanz IV könnte dadurch erklärt werden, daß in niedrigen Dosierungen Monoaminooxydasen gehemmt werden, die biogene Amine abbauen. Die in höherer Dosierung beobachtete Verlängerung der Schlafzeit könnte mit einer Hemmung von Hexobarbital-abbauenden Enzymen erklärt werden. Dies steht in guter Übereinstimmung mit Befunden von FOUTS und BRODIE, sowie LAROCHE und BRODIE, wonach MAO-Hemmer auch Hexobarbital-abbauende Enzyme in den Lebermikrosomen hemmen können.

Auch von Iproniazid ist bekannt, daß es neben seiner spezifischen MAO-Hemmung den Abbau des Hexobarbitalmoleküls durch Seitenkettenoxydation hemmt.

Die Verkürzung der Schlafzeit unter dem Einfluß von Substanz III und IV könnte außerdem auch auf einer amphetamin- bzw. cocainähnlichen zentralstimulierenden Wirkung beruhen. Dagegen könnte jedoch die in höheren Dosierungen aufkommende Abnahme der schlafverkürzenden Wirkung sprechen.

2. Zur Beeinflussung der Spontanmotilität. Die motorische Aktivität der Wirbeltiere ist abhängig von der Frequenz und Art der Entladungsmuster spinaler Motoneurone und analoger Neurone motorischer Hirnnerven.

Das motorische Neuron wird von verschiedenen Seiten beeinflusst: Rückenmark, Medulla oblongata, Mittelhirn, Basalganglien, Thalamus und Cortex. Die Willkürmotorik wird von dem Pyramidenbahnsystem gesteuert, das extrapyramidalmotorische System (EPMS, cortico-strio-reticuläres System) ist für die gerichtete Stellung des Körpers verantwortlich und das Kleinhirn erfüllt die Koordination und Anpassung der Bewegungen. Der anatomische Begriff "Basalganglien" umfaßt Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra und Nucleus ruber. Nucleus caudatus und Putamen werden gerne als (Neo) striatum bezeichnet, während Putamen und Globus pallidus auch unter dem Begriff Nucleus lenticularis zusammengefaßt werden. Die Funktionen der Basalganglien sind noch nicht genau bekannt. Bei Tieren mit weniger gut entwickeltem Cortex (Vögel, Reptilien) sind die Basalganglien stark entwickelt und erfüllen Aufgaben, die bei höheren Tieren vom Cortex übernommen werden. Genaueres über die Funktionen der Basalganglien hat man bei der Erforschung von hypokinetischen- (Morbus Parkinson) sowie hyperkinetischen Störungen (Chorea, Ballismus) erfahren.

Dopamin (3-Hydroxytyramin) ist die Vorstufe von Noradrenalin und kommt im Gehirn in höheren Konzentrationen u. a. im Neostriatum vor; Beim Morbus Parkinson, einer hypokinetisch-hypertonen Störung ist der Gehalt an Dopamin im Striatum vermindert (EHRINGER und HORNY-KIEWICZ). Dies steht in Übereinstimmung mit BARBEAU, der zeigen konnte, daß zwischen Hypokinetik und vermindertem Dopamingehalt der Basalganglien ein Zusammenhang besteht.

Wird der Gehalt der Basalganglien an endogenen Aminen durch eine Hemmung der MAO erhöht, nimmt die spontanmotorische Aktivität zu (MODIGH und SVENSSON; SVENSSON).

Cocain hat bei Laboratoriumstieren eine corticale Wirkung, die sich auch durch eine Zunahme der Spontanmotilität auszeichnet. Diese Zunahme führt nach der Gabe kleinerer Dosen zu gut koordinierten Bewegungen. In höheren Dosen von Cocain werden aber auch niedrigere Zentren stimuliert. Es kommt zu Tremor und Konvulsionen; Rückenmarksreflexe sind verstärkt und es können klonisch-tonische Krämpfe auftreten (GOODMAN und GILMAN).

Unter dem Einfluß der Substanzen III und IV kam es bei allen untersuchten Dosierungen zu einer signifikanten Zunahme der Spontanmotilität. Unter Substanz IV kam es bei der Dosierung von 50,0 mg/kg zu tonisch-klonischen Krämpfen, wie sie auch nach der Injektion von Substanz II (60,5 mg/kg) gesehen worden waren.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die Substanzen III und IV sowohl den Abbau (siehe Barbituratschlafzeit und Reserpinumkehrtest) wie auch die Speicherung (cocainähnliche Wirkung, siehe Vas deferens) biogener Amine beeinflussen. Dadurch könnte es zu einer Konzentrationserhöhung dieser Amine im Bereich der Basalganglien kommen. Dies würde in einer Zunahme der Spontanmotilität resultieren.

Die Substanz I führte in den Dosierungen bis zu 50,0 mg/kg zu einer Verminderung der Spontanmotilität; eine leichte Zunahme der Motorik bei der Dosierung von 55,0 mg/kg war nicht signifikant.

Bis zu Dosierungen von 47,0 mg/kg wurde durch Substanz II eine Verminderung der Spontanmotilität bewirkt. Bei 60,5 mg/kg kam es zum Auftreten von starken Konvulsionen, Hyperreflexie und tonisch-klonischen Krämpfen, die zu einer starken Erhöhung der vom Meßgerät aufgezeichneten Impulse führten.

Die Verminderung der Spontanmotilität durch die Substanzen I und II stimmt gut überein mit der Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit. Dies ist ein weiterer Hinweis, daß die Sub-

stanzen I und II neuroleptische Wirkungskomponenten besitzen könnten. Neuroleptika haben nämlich, wie es in der Reichardtschen Stammhirntrias zum Ausdruck kommt, neben der Wirkung auf die Psyche gleichzeitig auch Einfluß auf extrapyramidale Motorik und Vegetativum (Abb. 29).

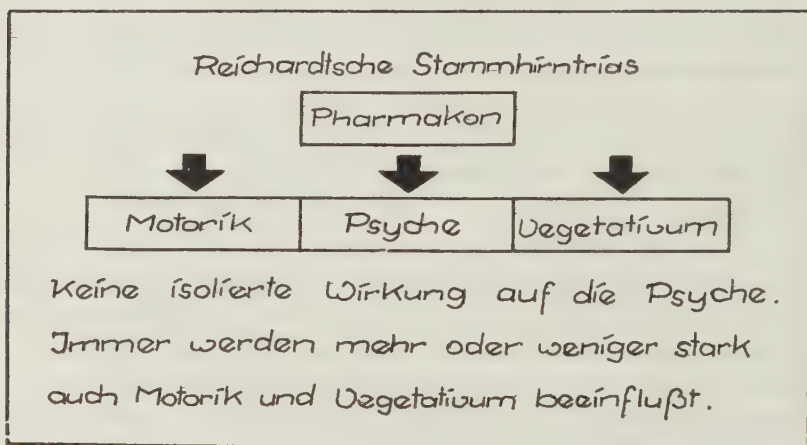


Abb. 29: Reichardtsche Stammhirntrias (nach BOHLE)

Nachdem die Spontanmotorik herabgesetzt war, kann möglicherweise ein dem hypokinetisch-rigiden Syndrom ähnlicher Zustand angenommen werden, wie er als Begleitwirkung der Neuroleptika bekannt ist.

3. Zur Wirkung auf den Blutdruck. Trotz chemischer Ähnlichkeit mit den sympathomimetischen Aminen besaßen die Substanzen I bis IV keine pressorische Wirkung am Blutdruck der Ratte. Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, haben alle vier

untersuchten Verbindungen jedoch blutdrucksenkende Eigenschaften gezeigt. Ein histaminähnlicher Wirkungsmechanismus, bzw. eine muscarinähnliche Wirkung konnten ausgeschlossen werden.

Für die Substanzen I und II konnten ganglienblockierende Eigenschaften nachgewiesen werden. Dagegen waren die Substanzen III und IV nicht in der Lage, den durch Nicotin ausgelösten Blutdruckanstieg zu unterdrücken. Für sie konnte auch keine cocainähnliche Wirkung festgestellt werden. Am Ganztier verhindern nämlich Gegenregulationsmechanismen eine Verlängerung bzw. Potenzierung der Noradrenalin- und Tyraminwirkung nach vorheriger Gabe cocainähnlich wirkender Substanzen. Dies stimmt mit eigenen Befunden überein, wonach Cocain (5,0 mg/kg) nicht in der Lage war, die Blutdruckantwort auf Noradrenalin und Tyramin zu verändern. Für die Substanzen III und IV muß deshalb angenommen werden, daß die blutdrucksenkende Eigenschaft im untersuchten Dosierungsbereich auf eine unspezifische papaverinähnliche Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zurückzuführen ist.

4. Zur Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte. Nach KRONEBERG, OBERDORF, HOFFMEISTER und WIRTH hat es sich bei vielen zentralwirkenden Pharmaka bewährt, über die Analyse peripherer Effekte (insbesondere auf das vegetative Nervensystem) dem Verständnis ihrer Wirkung näher zu kommen.

Die Substanzen III und IV verursachten, wie die Untersuchungen am Vas deferens gezeigt haben, eine Empfindlichkeitssteigerung des Organs für Noradrenalin. Auch Cocain erhöht die Empfindlichkeit adrenerger Erfolgsorgane für Noradrenalin, indem es die Aufnahme exogen zugeführten Noradrenalins in die chromaffinen Granula der adrenergen Nervenendigungen hemmt (KIRPEKAR, CERVONI und FURCHGOTT; TRENDELENBURG 1963).

Unter dem Einfluß der Substanzen III und IV war die ED 50 nach links, zu niedrigeren Noradrenalin-Konzentrationen verschoben (Abb. 11 und 12). Die Anstiegssteilheit der Dosis-Wirkungskurve, berechnet nach LANGER und TRENDELENBURG aus $50/(\log \text{ED } 80 - \log \text{ED } 30)$ war bei den Dosierungen I_1 und I_2 gegenüber den Kontrollwerten nicht verändert. Bei der Dosierung I_3 war aber ein signifikanter Abfall der Steigung festgestellt worden.

Dieser Befund stimmt überein mit den Ergebnissen von WAKADE, KANWAR und GULATI sowie LANGER und TRENDELENBURG, die nach Vorbehandlung mit Cocain an der isolierten Nickhaut eine Zunahme der Empfindlichkeit (Linksverschiebung der ED 50) für Noradrenalin gefunden hatten. In den Untersuchungen von LANGER und TRENDELENBURG war ein Abfall der Anstiegssteilheit der Dosis-Wirkungskurve auch festgestellt worden.

In Untersuchungen mit dem MAO - Hemmer Pargylin (TRENDELENBURG 1971) und dem Catechol-O-methyltransferase (COMT)-Hemmer U-0521 (TRENDELENBURG, HÖHN, GRAEFE und PLUCHINO) war keine Linksverschiebung der ED 50 gefunden worden.

Die Ergebnisse deuten somit darauf hin, daß die Empfindlichkeitssteigerung des Vas deferens unter dem Einfluß der Substanzen III und IV auf eine längere Verweildauer des Noradrenalins am Rezeptor zurückgeführt werden kann. Sie läßt sich als cocainähnliche Wirkung auf die Rückspeicherung in die chromaffinen Granula erklären.

Bei den Substanzen I und II war bei Dosierung I_1 auch eine Verschiebung der ED 50 zu niedrigeren Noradrenalin-Konzentrationen und ein Abfall der Steigung der Dosis-Wirkungskurve gefunden worden. In den Dosierungen I_2 und I_3 trat bei höheren Noradrenalin-Konzentrationen zusätzlich eine Hemmung der Kontraktion auf.

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von THOENEN, HÜRLIMANN und HAEFELY, AXELROD, WHITBY und HERTTING sowie GLOWINSKY und AXELROD, die über eine Hemmung der Aufnahme von exogen zugeführtem Noradrenalin durch Thymoleptika berichten. Auch Neuroleptika wie Chlorpromazin und Reserpin bewirken eine solche Aufnahmehemmung (IVERSEN). URSILLO und KOZLOVSKY sowie URSILLO und JAKOBSON fanden überdies für stark dämpfende Thymoleptika sowie für sämtliche Thymoleptika in hoher Dosierung eine Hemmung der Noradrenalin-Wirkung am Vas deferens.

5. Zur Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte. Wie aus den Ergebnissen (Abb. 15-18) ersichtlich, zeigten die Substanzen I bis IV am isolierten Jejunum spasmolytische Eigenschaften. Die Hemmwirkung der Substanzen ließ sich durch fortlaufende Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration in der Badflüssigkeit nicht aufheben. Dies deutet darauf hin, daß die Substanzen I bis IV einen nichtspezifischen spasmolytischen Wirkungsmechanismus besitzen, bei dem der Hemmstoff mit Acetylcholin nicht um die gleiche Rezeptorstelle konkurriert. Er greift vielmehr am Acetylcholin-Rezeptorkomplex an und vermindert auf diese Weise konzentrationsabhängig den Acetylcholin-Effekt. Die Bindungsverhältnisse zwischen Acetylcholin und seinem Rezeptor an der glatten Muskelzelle werden dabei nicht verändert (nichtkompetitive Hemmung).

Lokalanästhetika, wie Procain, setzen die Kontraktionsfähigkeit der glatten Muskulatur herab. Diese Wirkung beruht auf einer Hemmung des passiven Ionentransportes in der Zellmembran während der Erregungsphase (ZINTZEN; SCHÖNENBERGER, PETTER und ZWEZ). Da die Substanzen III und IV am Vas deferens cocainähnliche Wirkung zeigten, können ihre spasmolytischen Eigenschaften an der glatten Muskulatur des Darmes

auf eine unspezifische erregungshemmende Wirkung zurückgeführt werden, wie sie von Lokalanästhetika und Papaverin bekannt ist (muskulotrop — spasmolytische Wirkung).

Die Substanz I zeigte den stärksten nichtkompetitiven anticholinergen Effekt, Substanz II war etwa zehnmal weniger wirksam.

Von zahlreichen MAO-Hemmern, Thymoleptika und Neuroleptika wird ebenfalls von anticholinergen Wirkungen berichtet (DOMENJOZ und THEOBALD; SIGG; HEER, STEWART und CHAREST). Sie werden in der klinischen Anwendung häufig als Nebenwirkung angesehen. Die thymoleptische Hauptwirkung von Imipramin wird jedoch auf seine anticholinergen Eigenschaften zurückgeführt (CAIRNCROSS, GERSHON und GUST; BENTE und SCHMID-CLAUDY).

6. Zur Aufhebung der Reserpinwirkung. Die Catecholamine Noradrenalin und Dopamin sowie 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) finden sich weithin im ZNS (Abb. 30) und sind vor allem in bestimmten Kernen des Hirnstammes und des Corpus striatum angereichert (FUXE; POIRIER und SOURKES). Die Catecholamine sind an subzelluläre sphärische Granula, deren Durchmesser 300 bis 1 500 Å beträgt, gebunden. Diese Granula sind befähigt, Catecholamine zu synthetisieren, aufzunehmen und zu speichern (EULER und HILLARP).

Wie die Catecholamine in den Granula gebunden sind, ist nicht bekannt. Mehrere Bindungsarten wurden vorgeschlagen; Catecholamine sollten an Nucleotide, entweder in einem Komplex mit Proteinen oder alleine gebunden werden; auch Phospholipiden wurde die Fähigkeit zur Catecholaminbindung zugesprochen (BARGER; EULER). Für die Bindung in den Granula scheinen die Catecholgruppe und die β -Hydroxylgruppe in der Seitenkette von Bedeutung zu sein (MUSACCHIO und WEISE).

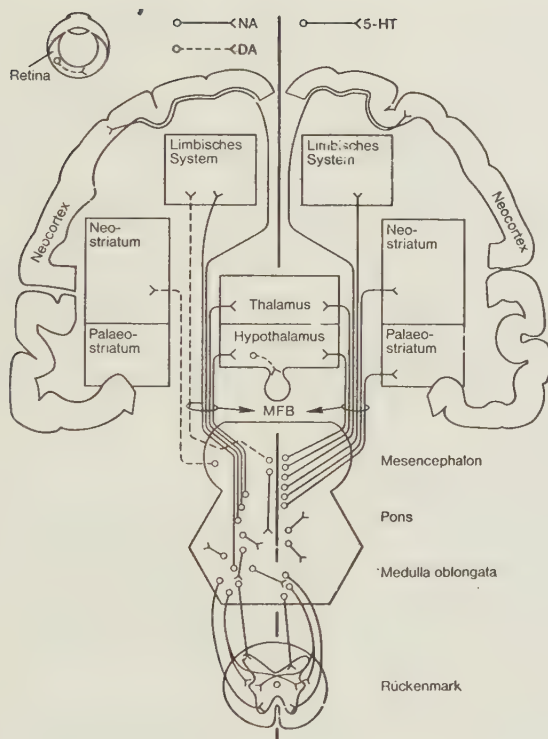


Abb. 30: Schematische Darstellung der Neurone im ZNS, bei denen biogene Amine als Überträgersubstanzen an den Synapsen fungieren (nach ANDEN et al.)

NA = Noradrenalin

DA = Dopamin

5-HT = 5-Hydroxytryptamin

MFB = mediales Vorderhirnbündel
(medial forebrain bundle)

Die Speicherung der Catecholamine erfolgt in zwei verschiedenen Pools, einem relativ tiefen, im Zellinneren gelegenen und einem relativ oberflächlichen, in der Nähe der sympathischen Nervenfasern. Die aus dem tiefen Pool freigesetzten Amine werden rasch durch MAO inaktiviert, während die Amine aus dem oberflächlichen Pool teils an die Synapsen gelangen und teils durch COMT abgebaut werden (PLETSCHER).

Durch eine Hemmung der MAO scheinen primär die Amine in den tiefen Speichern angestaut zu werden. Wahrscheinlich kommt es auch noch zu einer Steigerung des Catecholamingehaltes in den oberflächlichen Speichern, da die beiden Pools offenbar miteinander verbunden sind (POTTER und AXELROD; KOPIN und GORDON).

Die Freisetzung der Catecholamine aus diesen Speichergranula kann durch Nervenreize über eine funktionelle Veränderung der Nervenmembran erfolgen (Verstärkung des Na-Influsses oder Verminderung der Membranleitfähigkeit für K-Ionen). Bekannt ist jedoch auch die Freisetzung durch indirekt wirkende Amine wie Tyramin, Amphetamin und andere. Ihre Wirkung beruht auf einer Verdrängung des physiologischen Transmitters aus den Speichern (SCHÜMANN und PHILIPPU).

Für Cocain, sowie für Imipramin und Desipramin (Thymoleptika) kann eine Erhöhung der Transmitterkonzentration an der Synapse über eine Hemmung der Rückspeichermechanismen zustande kommen.

Reserpin vermindert die Speicherkapazität der Granula; es kommt zu einer Verarmung des ZNS an Serotonin und Noradrenalin (SHORE und BRODIE; DUBNICK, LEESON, CHESSIN und SCOTT).

Die Lokalisation des Angriffspunktes von Reserpin vermutet man im Hirnstamm, besonders im Gebiet des Hypothalamus. Auch im Corpus striatum werden Amine aus den Speichern durch Reserpin freigesetzt. Sie werden anschließend durch MAO und COMT abgebaut. Die Folge dieser Verarmung an Neurotransmittern

ist eine Herabsetzung der Spontanaktivität der Neurone in der *Formatio reticularis*.

Drei bis fünf Stunden nach Applikation von Reserpin fallen Mäuse in tiefe Sedation und sitzen isoliert voneinander in buckliger Haltung im Käfig. Der Muskeltonus ist erhöht und die Tiere sind rigid. Es kommt zu Diarrhoe, Miosis und Ptosis der Augenlider. Die Tiere sind nicht ansprechbar und behalten, einmal in abnorme Körperstellungen gebracht, diese lange Zeit bei. Es entsteht ein Zustand, den man als Katalepsie oder Katatonie bezeichnet. BRODIE, PLETSCHER und SHORE, sowie CHESSIN, KRAMER und SCOTT beobachteten als erste, daß es bei Laboratoriumstieren, die mit MAO-Hemmern vorbehandelt wurden, nicht zu den oben beschriebenen Reserpinwirkungen kam. Durch die Hemmung der MAO wird nämlich eine Desaminierung der freigesetzten Amine verhindert. Diese können dadurch die Zelle als intakte Amine verlassen und so die Reserpinwirkungen aufheben. Die Beseitigung der Katatonie durch die Substanzen III und IV scheint ebenfalls auf einer MAO-Hemmung zu beruhen.

Die Substanzen I und II waren weder bei einmaliger noch nach mehrmaliger Applikation in der Lage, die Reserpinsedation aufzuheben. Dies läßt darauf schließen, daß die Substanzen I und II keine MAO-Hemmung bewirken.

7. Zur Toxizität der Substanzen I bis IV. Da bei verschiedenen Versuchen am Ganztier (Narkoseverlängerung, Messung der Spontanmotilität) Dosierungen angewandt wurden, die zu starken Exzitationen führten, wurden die akuten Toxizitäten für die Substanzen I bis IV bestimmt (Tab. 23).

Nach der letalen Dosis am Mensch werden toxische Verbindungen in sechs Toxizitätsklassen eingeteilt (GLEASON, GOSSELIN, HODGE und SMITH).

Nach dieser Einteilung können die Substanzen I bis IV der dritthöchsten Toxizitätsklasse ("very toxic") zugerechnet werden.

Für den MAO-Hemmer Iproniazid wird bei der Maus eine vergleichbare akute LD 50 mit 683,0 bis 968,0 mg/kg angegeben (GORDON und McCANDLESS).

Die klinische Anwendung vieler Psychopharmaka ist auch mit Nebenwirkungen verbunden. So treten bei Überdosierung von Cocain und MAO-Hemmern die selben Symptome, wie sie bei hoher Dosierung der Substanzen I bis IV zu sehen waren, z. B. Agitationen, Hyperreflexien und Konvulsionen, auf (v. BRÜCKE und HORNYKIEWICZ).

ZUSAMMENFASSUNG

Vier 1-Phenyl-1-amino-alkane [1-Phenyl-1-butylamino-heptan (I); 1-Phenyl-1-methylamino-heptan (II); 1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan (III); 1-Phenyl-1-methylamino-butan (IV)] wurden auf ihre pharmakologischen Eigenschaften am Ganztier und an isolierten Organen untersucht.

1. Die Substanzen I und II verlängerten an der Maus in allen Dosierungen die Barbituratschlafzeit. Die Substanzen III und IV verkürzten in Dosierungen bis ca. 40 mg/kg die Schlafzeit, Substanz IV führte in einer höheren Dosierung auch zu einer Schlafverlängerung.

2. In niedrigen Dosierungen wurde durch die Substanzen I und II die Spontanmotilität der Maus herabgesetzt, während Substanz II in höherer Dosierung zu einer Steigerung führte. Die Substanzen III und IV erhöhten die Spontanmotilität in allen untersuchten Dosierungsbereichen.

3. An der normotonen Ratte bewirkten alle vier untersuchten Verbindungen eine Blutdrucksenkung.

4. Am isolierten Vas deferens der Ratte verstärkten die Substanzen I bis IV die Wirkung von exogenem Noradrenalin. Sie hatten jedoch keine kontraktionsauslösende Eigenwirkung. In höheren Dosierungen führten Substanz I und II zur Hemmung der exogenen Noradrenalin-Wirkung und zur Verminderung der maximalen Kontraktionshöhe.

5. Am isolierten Jejunum der Ratte zeigten die Substanzen I bis IV nichtkompetitive anticholinerge Eigenschaften.

6. Die Substanzen I und II bewirkten keine Aufhebung der Reserpin-induzierten Katatonie. Substanz III und IV führten in den untersuchten Dosierungen zur Umkehr der kataleptischen Reserpinwirkung.

7. Für die Substanzen I bis IV wurde die Toxizität (LD 50) bestimmt. Die Verbindungen können der dritthöchsten Toxizitätsklasse ("very toxic") zugerechnet werden.

Auf Grund der Untersuchungsbefunde kann angenommen werden, daß die Substanzen I und II Synapsen im Stammhirn blockieren. Für diese Annahme sprechen die Verlängerung der Barbituratschlafzeit, die antiadrenerge und anticholinerge Wirkung (Vas deferens und Jejunum der Ratte), die Blockierung peripherer sympathischer Ganglien (Blutdruck) sowie die Verminderung der Spontanmotilität. Für die Substanzen I und II kann deshalb ein neuroleptischer Wirkungsmechanismus vermutet werden.

Die Substanzen III und IV zeigten Wirkungen, die mit einer Erhöhung der Konzentration biogener Amine im ZNS erklärt werden können (Verkürzung der Barbituratschlafzeit, Erhöhung der Spontanmotilität am Ganztier). Dafür sprechen die cocain-ähnliche Sensibilisierung des Vas deferens auf exogenes Noradrenalin und die nichtkompetitive Spasmolyse am Jejunum der Ratte. Die Aufhebung der Reserpin-Katatonie weist auf einen zusätzlichen Monoaminooxydase-hemmenden Effekt der Substanzen III und IV hin.

SUMMARY

Four 1-Phenyl-1-amino-alkane [1-Phenyl-1-butylamino-heptan (I); 1-Phenyl-1-methylamino-heptan (II); 1-Phenyl-1-methylamino-2-methyl-propan (III); 1-Phenyl-1-methylamino-butan (IV)] had been tested in relation to their pharmacological qualities on laboratory-animals and isolated organs.

1. Drugs I and II prolonged the barbitone-sleepingtime on mice through all doses. Drugs III and IV by doses to ca. 40,0 mg/kg shortened the sleepingtime, drug IV prolonged even the sleepingtime by higher doses.

2. By lower doses the spontaneous motility of the mouse had been decreased by drugs I and II. Drug II increased the spontaneous motility by higher doses. Drugs III and IV increased the spontaneous motility through all doses.

3. All four tested drugs lowered the blood pressure of the normotoneous rat.

4. Dugs I to IV increased the effect of exogenous nor-epinephrine on the isolated vas deferens of the rat, though they themselves produced no contraction. By higher doses drugs I and II procuced inhibition of the effect of exogenous norepinephrine and decreased the maximum of contraction.

5. Drugs I to IV showed non-competitive anticholinergic qualities on the isolated jejunum of the rat.

6. Drugs I and IV did not compensate the reserpine induced catatonia. Drugs III and IV showed reversal of the reserpine induced catatonia through all tested doses.

7. The toxicity (LD 50) of the drugs I to IV had been determined. The drugs can be classified as "very toxic".

Based on the results of examination it can be supposed that drugs I and II are blocking synapses in brain stem. This supposition is supported by the prolongation of the barbitone-sleepingtime, the antiadrenergic and anticholinergic effect (vas deferens and jejunum), the blocking of peripheral sympathetic ganglions (blood pressure) as well as the decreasing of spontaneous motility. Therefore it can be supposed a neuroleptic mechanism for drugs I and II.

Drugs III and IV showed effects, which can be explained by increasing concentration of biogenic amines in CNS (shortening of sleepingtime, increasing of spontaneous motility). This is supported by the cocain-like sensibilisation of vas deferens by exogenous norepinephrine and the non-competitive spasmolysis of the jejunum of the rat. The reversal of the reserpine-induced catatonia points out an additional monoamine oxidase blocking effect of drugs III and IV.

LITERATURVERZEICHNIS

AITCHINSON, J., BROWN, J. A. C.:

The lognormal distribution.
Cambridge: University Press 1957

ANDÉN, N.-E., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., LARSSON, K., OLSON, L.,
UNGERSTEDT, U.:

Ascending monoamine neurons to the telencephalon and
diencephalon.
Acta physiol. scand. 67, 313 (1966)

AXELROD, J., WHITBY, L. G., HERTTING, G.:

Effect of psychotropic drugs on the uptake of H^3 -
norepinephrine by tissues.
Science 133, 383 (1961)

BARBEAU, A.:

The pathogenesis of Parkinson's disease: a new
hypothesis.
Can. med. Ass. J. 87, 802 (1962)

BARGER, G.:

Some applications of organic chemistry to biology
and medicine.
Baker Lecture, vol. 5. New York: Mc Grow-Hill 1930

BENTE, D., SCHMID-CLAUDY, E.:

Zur Frage pharmakologisch-klinischer Wirkungsbeziehun-
gen bei Antidepressiva, dargestellt am Beispiel von
Noxiptilin.
Arzneim.-Forsch. 19, 465 (1969)

BOHLE, F. - J.:

Psychiatrische Krankheitsbilder und Psychopharmaka.
Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. 2, 225 (1970)

BRODIE, B. B., PLETSCHER, A., SHORE, P. A.:

Possible role of serotonin in brain function and in
reserpin action.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 116, 9 (1956)

BRODIE, B. B., SHORE, P. A.:

A concept for a role of serotonin and norepinephrine
as chemical mediators in the brain.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 66, 631 (1957)

BRÜCKE, F. TH. v., HORNYKIEWICZ, O.:

Pharmakologie der Psychopharmaka.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1966.

CAIRNCROSS, D. D., GERSHON, S., GUST, J. D.:

Some aspects of the mode of action of imipramine.
J. Neuropsychiat. 4, 224 (1963)

CHESSIN, M., KRAMER, E. R., SCOTT, C. C.:

Modifications of the pharmacology of reserpin and
serotonin by iproniazid.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 119, 453 (1957)

DELAY, J., LAINE, B., BUISSON, J. F.:

Note concernant l'action de l'isonicotinylhydrazide
dans le traitement des états dépressifs.
Annls méd.-psychol. 110, 689 (1952)

DOMENJOZ, R., THEOBALD, W.:

Zur Pharmakologie des Tofranil.
Arch.int.Pharmacodyn. 120, 450 (1959)

DUBNICK, B., LEESON, G. A., CHESSIN, M., SCOTT, CH. C.:

Accumulation of serotonin in the brain of reserpin-
treated mice after inhibition of monoamine oxidase:
effect of body temperature.
Arch. int. Pharmacodyn. 126, 194 (1960)

EHRINGER, H., HORNYKIEWICZ, O.:

Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytyr-
amin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Er-
krankungen des Extrapyramidalen Systems.
Klin. Wschr. 38, 1236 (1960)

EULER, U. S. v.:

Synthese, Speicherung und Freisetzung des adrenergen Neurotransmitters.
Klin. Wschr. 49, 542 (1971)

EULER, U. S. v., HILLARP, N.-A.:

Evidence for the presence of noradrenaline in sub-microscopic structures of adrenergic axons.
Nature (London) 177, 44 (1956)

EVERETT, G. M., DAVIN, J. C., TOMAN, J. E. P.:

Pharmacological studies of monoamino oxidase inhibitors.
Fed. Proc. 18, 388 (1959)

FLECKENSTEIN, A., MUSCHAWECK, R., BOHLINGER, F.:

Weitere Untersuchungen über die pharmakologische Ausschaltung des BEZOLD-JARISCH-Reflexes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 211, 132 (1950)

FOUTS, J. R., BRODIE, B. B.:

On the mechanism of drug potentiation by iproniazid (2-isopropyl-1-isonicotinyl hydrazine).
J. Pharmacol. Exp. Ther. 116, 480 (1956)

FUXE, K.:

The distribution of monoamine terminals in the central nervous system.
Acta. physiol. scand. 64, Suppl. 247, 37 (1965)

GADDUM, J. H.:

Lognormal distribution.
Nature (London) 156, 463 (1945)

GLEASON, M. N., GOSSELIN, R. E., HODGE, H. C., SMITH, R. P.:

Clinical toxicologie of commercial products.
III. edition The Williams and Wilkins CO. Baltimore 1969

GLOWINSKI, J., AXELROD, J.:

Effect of drugs on the uptake, release and metabolism of norepinephrine in the rat brain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 149, 43 (1965)

GOODMAN, L. S., GILMAN, A.:

The pharmacological basis of therapeutics.

IV. edition The Macmillan Company London a. Toronto 1970

GORDON, M., McCANDLESS, R. F. J.:

Handbook of toxicology.

Volume IV: Tranquilizers

W. B. Saunders Company Philadelphia and London 1959

HEER, F., STEWART, J., CHAREST, M. P.:

Tranquilizers and antidepressants: A pharmacological comparison.

Arch. int. Pharmacodyn. 134, 328 (1961)

HOLTZ, P., BALZER, H., WESTERMANN, E., WEZLER, E.:

Beeinflussung der Evipannarkose durch Reserpin, Iproniazid und biogene Amine.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 231, 333 (1957)

IVERSEN, L. L.:

Inhibition of norepinephrine uptake by drugs.

J. Pharm. Pharmacol. 17, 62 (1965)

KIRPEKAR, S. M., CERVONI, P., FURCHGOTT, R. F.:

Catecholamine content of the cat nictitating membrane following procedures sensitizing it to norepinephrine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 135, 180 (1962)

KOMLOS, E., FOLDES, L.:

Über die Wirkung der Außentemperatur auf die Potenzierung der Evipannarkose und die Wirkung des Amphetamin bei weißen Ratten.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 236, 335 (1959)

KOPIN, I. J., GORDON, E. K.:

Metabolism of administered and drug-released norepinephrine-7- H^3 in the rat.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 140, 207 (1963)

KRONEBERG, G., OBERDORF, F., HOFFMEISTER, F., WIRTH, W.:

Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4 H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 256, 257 (1967)

LANGER, S. Z., TREDELENBURG, U.:

The effect of a saturable uptake mechanism on the slopes of dose-response curves for sympathomimetic amines and the shifts of dose-response curves produced by a competitive antagonist.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 167, 114 (1969)

LAROCHE, M. J., BRODIE, B. B.:

Lack of relationship between inhibition of monoamine oxidase and potentiation of hexobarbital hypnosis.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130, 134 (1960)

MAGOUN, H. W.:

The waking brain.
Thomas, Springfield Ill. 1958

MODIGH, K., SVENSSON, T. H.:

On the role of central nervous system catecholamines and 5-hydroxytryptamine in the nialamide-induced behavioural syndrome.
Br. J. Pharmac. 46, 32 (1972)

MUSACCHIO, J., WEISE, V. K.:

Subcellular distribution of some sympathomimetic amines and their β -hydroxylated derivates in the rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 22 (1965)

NÁDOR, K.:

Ganglienblocker.
Fortschritte der Arzneimittelforschung 2, 297 (1960)

PLETSCHER, A.:

Biogene Amine und antidepressiver Effekt.
Arzneim.-Forsch. 14, 479 (1964)

PÖLDINGER, W.:

Psychopharmaka bei psychiatrischen und nichtpsychiatrischen Erkrankungen.
Mkurse ärztl. Fortbildung 10, 501 (1969)

POIRIER, I. J., SOURKES, T. L.:

Influence of the substantia nigra on the catechol-
amine content of the striatum.
Brain 88, 181 (1965)

POTTER, L. T., AXELROD, J.:

Studies on the storage of norepinephrine and the
effect of drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 140, 199 (1963)

RAVENTOS, J.:

The influence of room temperature on the action
of barbiturates.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 64, 355 (1938)

REINBERG, A., HALBERG, F.:

Circadian Chronopharmacologie.
Ann. Rev. Pharmacol. 11, 455 (1971)

RÜMKE, CHR., BOUT, J.:

Die Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose durch vor-
her verabfolgte Pharmaka.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 240, 218 (1960)

SCHÖNENBERGER, H.:

Persönliche Mitteilungen.
München 1972

SCHÖNENBERGER, H., PETER, A., ZWEZ, W.:

Wechselbeziehungen zwischen Wirkstoff und Receptor
bei Lokalanästhetica vom Typ der N-Aminoacylephedrine.
Pharm. Act. Helv. 42, 593 (1967)

SCHÜMMANN, H. J., PHILIPPU, A.:

Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Freisetzung
von Brenzkatechinaminen durch Tyramin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 241, 273 (1961)

SCHÜTZ, E.:

Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharma-
kologischer Wirkung bei 1-Phenyl-1-amino-alkanen.
Arzneim.-Forsch. 14, 178 (1964)

SHORE, P. A., BRODIE, B. B.:

Psychotropic drugs.
Elsevier, Amsterdam 1957

SIGG, E. B.:

Pharmacological studies with Tofranil.
Can. psychiat. Ass. J. 4 S, 75 (1959)

SMITH, W. G.:

In "Progress in medicinal chemistry".
Vol. I, Butterworth, London 1961

SVENSSON, T. H.:

On the role of central noradrenaline in the regulation of motor activity and body temperature in the mouse.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 271, 111 (1971)

THOENEN, H., HÜRLIMANN, A., HAEFELY, W.:

Mode of action of Imipramine and RO-4-6011, a new antidepressant drug, on peripheral adrenergic mechanism.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 405 (1964)

TRENDELENBURG, U.:

Time course of changes in sensitivity after denervation of the nictitating membrane of the spinal cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 142, 335 (1963)

TRENDELENBURG, U.:

Supersensitivity of the isolated nictitating membrane of the cat to sympathomimetic amines after impairment of the intraneuronal mechanisms of inactivation.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 271, 29 (1971)

TRENDELENBURG, U., HÖHN, D., GRAEFE, K. H., PLUCHINO, S.:

The influence of block of catechol-o-methyl transferase on the sensitivity of isolated organs to catecholamines.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 271, 59 (1971)

TRIPOD, J., MEIER, R.:

Wirkung von Serpasil (Reserpin, ein neues Alkaloid von Rauwolfia Serpentina) auf isolierte Kreislauforgane.
Arch. int. Pharmacodyn. 97, 251 (1953/54)

URSILLO, R. C., JACOBSON, J.:

Potentiation of norepinephrine in the isolated vas deferens of the rat by some CNS stimulants and anti-depressants.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 247 (1965)

URSILLO, R. C., KOZLOVSKY, J.:

Characteristics of potentiation of norepinephrine effects by some CNS stimulants and antidepressants. Pharmacologist 5, 261 (1963)

VAN ROSSUM, J. M., VAN DEN BRINK, F. G.:

Cumulative dose-response curves.

I. Introduction to the technique.

Arch. int. Pharmacodyn. 143, 240 (1963)

VIETH, J. B., HOLM, E., KNOPP, P. R.:

Electrophysiological studies on the action of Mogadan[®] on central nervous structures of the cat. A comparison with pentobarbital.

Arch. int. Pharmacodyn. 171, 323 (1968)

WAKADE, A. R., KANWAR, R. S., GULATI, O. D.:

Supersensitivity of the nictitating membrane to 5-HTP and NA after various procedures.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 175, 189 (1970)

WANDREY, D. v., LEUTNER, V.:

Neuro-Psychopharmaca in Klinik und Praxis.

F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

WINNE, D.:

Experimentelle und biometrische Untersuchungen über den Zusammenhang von Gehirnkonzentration, Eliminationsgeschwindigkeit, Schlafzeit und Körpertemperatur bei der Hexobarbitalnarkose der Maus.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 247, 278 (1964)

ZETLER, G., MAHLER, K., DANIEL, F.:

Versuche zu einer pharmakologischen Differenzierung kataleptischer Wirkungen.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 238, 486 (1960)

ZETLER, G., MOOG, E.:

Die Bulbocapnin-Katatonie, ihre Synergisten und Antagonisten.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 232, 442 (1958)

ZINTZEN, H.:

Zur Wirkungsweise von antifibrillatorisch herzwirksamen Alkaloiden an der glatten Muskulatur des Darmes.
Vet. Diss. München 1966

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Kalich, dem Komm. Vorstand des Institutes für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München für die Überlassung eines Arbeitsplatzes danken.

Herrn Prof. Dr. A. Petter gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung für das Gelingen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Schönenberger, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München danke ich für die freundliche Überlassung der Substanzen.

LEBENS LAUF

- Rainer Burger : geb. 25. Juli 1946 in Heidelberg
- Eltern : Dr. Wilhelm Burger, Arzt in Regensburg
Dr. Gerda Burger, geb. Hilf, Ärztin
- 1952 : Eintritt in die Volksschule
- 1965 : Reifeprüfung am Albertus-Magnus-Gymnasium
in Regensburg
- November 1965 : Immatrikulation an der Universität München
für das Studium der Veterinärmedizin
- September 1970: Staatsexamen bestanden
- Oktober 1970 : Approbation als Tierarzt
- seit 1970 : Studium der Humanmedizin in München

